

RECHERCHES PHARMACOLOGIQUES SUR DE NOUVELLES FORMES GALÉNIQUES DE L'ERGOT DE SEIGLE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE (P^r L. VIGNOLI)
ET DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE (P^r F. MERCIER)
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 13 Juillet 1940

PAR

Louis-Roger SAVELLI

Né le 11 Décembre 1913, à Ile-Rousse (Corse)

Pharmacien Supérieur

Licencié ès Sciences

Ancien Interne Médaille d'Or des Hôpitaux

Ancien Assistant à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille

THÈSE POUR OBTENIR LE DIPLOME SUPÉRIEUR
DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

Examineurs, de la Thèse	{	MM. les Professeurs	
		L. VIGNOLI, <i>Président</i>	
		F. MERCIER	
		J. BALANSARD	Assesseurs
J. DELPHAUT			

MARSEILLE

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19, Cours du Vieux-Port, 19°

1940

**RECHERCHES PHARMACOLOGIQUES
SUR DE NOUVELLES FORMES GALÉNIQUES
DE L'ERGOT DE SEIGLE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548219_0077

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

RECHERCHES PHARMACOLOGIQUES SUR DE NOUVELLES FORMES GALÉNIQUES DE L'ERGOT DE SEIGLE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE (P^r L. VIGNOLI)
ET DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE (P^r F. MERCIER)
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 13 Juillet 1940

PAR

Louis-Roger SAVELLI

Né le 11 Décembre 1913, à Ile-Rousse (Corse)

Pharmacien Supérieur

Licencié ès Sciences

Ancien Interne Médaille d'Or des Hôpitaux

Ancien Assistant à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille

THESE POUR OBTENIR LE DIPLOME SUPERIEUR
DE PHARMACIEN DE PREMIERE CLASSE

Examinateurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs	
		L. VIGNOLI, <i>Président</i>	{ <i>Asseseurs</i>
		F. MERCIER	
		J. BALANSARD	
		J. DELPHAUT	

MARSEILLE

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19°, Cours du Vieux-Port, 19°

—
1940

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mlle GEORGE

Professeurs

Anatomie	MM. CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	OLMER
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	MONGES
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	GAUJOUX
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	M. VIGNE
-------------------------------	----------

Agrégés en exercice

MM. J. PIERI, JAYLE, MOIROUD, CARCASSONNE, BERTHIER, POINSON
DUBOULOZ, SAUTET, BALANSARD, BRAHIC, FIGARELLA, SALMON, PAILLAS
ARNOUX, DELPHAUT, IMBERT, AUDIER, CHOSSON, DOR, RECORDIER

Agrégé libre

M. QUINTARET

Chargé des fonctions d'agrégé

Chimie médicale	M. DERRIEN
-----------------------	------------

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	MM. SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Médecine du travail	PERIOT
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	QUINTARET
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie aux Pharmaciens	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLOT



A MON PERE ET A MA MERE

*A qui je dois tout. Faible témoignage
de mon grand amour.*

A MES FRERES

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. VIGNOLI

*Dont j'eus l'honneur d'être l'assistant.
Il m'a inspiré le sujet de ce travail et
m'a toujours prodigué ses directives
bienveillantes.*

*Hommage de ma reconnaissance et
de mes sentiments dévoués.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. MERCIER

*Pour l'amabilité avec laquelle il m'a
accueilli dans son laboratoire.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de mes remerciements et de mes
sentiments respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. DELPHAUT

*Qui m'a fait profiter de sa longue
expérience de pharmacodynamie.
Témoignage de ma vive amitié.*

A MON JURY DE THESE

Très respectueusement.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE ET DE LA FACULTE DES SCIENCES
DE MARSEILLE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DES SCIENCES
ET DE L'INSTITUT DE CHIMIE DE MONTPELLIER

INTRODUCTION

Dans un travail actuellement en cours de publication, M. le Professeur Vignoli a exposé les résultats qu'il a obtenus à l'aide d'une méthode originale de préparation d'extraits.

Le principe de cette méthode est le suivant : les drogues sont épuisées à l'aide de solutions aqueuses tamponnées à des pH divers, compris, par exemple, entre 3 et 8.

Le liquide d'extraction est alors évaporé dans le vide à une température qui ne dépasse pas 50°, jusqu'à poids constant.

Le produit ainsi obtenu est ordinairement une poudre plus ou moins hygroscopique.

Cette méthode, en théorie du moins, doit permettre de sérier les principes actifs des drogues mises en œuvre et, parmi les préparations obtenues, certaines peuvent se montrer supérieures soit par leur activité, soit par des qualités proprement pharmaceutiques (rendement, solubilité, commodité de dispensation, conservation, etc.).

Cette méthode fait l'objet d'un travail d'ensemble du Laboratoire de Pharmacie et Toxicologie de la Faculté de Marseille, et nous l'avons, pour notre part, appliquée à l'ergot de seigle dont la complexité de constitution chimique permettait justement d'espérer l'obtention de préparations galéniques à caractères spécifiques.

Au cours de notre expérimentation, nous basant sur l'activité supérieure et la plus grande richesse alcaloïdique de l'un de nos extraits, nous avons été amené à modifier le mode opératoire primitif, ainsi que le mode opératoire indiqué par le Codex pour la préparation de l'extrait d'ergot.

Contrairement à une opinion qui tend de plus en plus à s'implanter dans les esprits à la suite des travaux de divers auteurs, on verra que l'extrait ergoté, s'il contient rarement les alcaloïdes spécifiques de la drogue, peut cependant, préparé dans certaines conditions, en contenir et même en quantité notable.

Mieux, il peut conserver ses alcaloïdes pendant un temps suffisamment long.

*
**

Ce travail comprend *deux parties* :

La PREMIÈRE PARTIE comporte une « Etude générale de l'Ergot de seigle et des préparations ergotées ».

La DEUXIÈME PARTIE comprend nos « Recherches personnelles » et nos « Conclusions générales ».

La *première partie* se divise en cinq chapitres :

Chapitre I^{er}. — HISTORIQUE : Bref aperçu de l'histoire de l'ergot depuis l'antiquité jusqu'à nos jours.

Chapitre II. — BOTANIQUE : Connaissances indispensables.

Chapitre III. — CHIMIE, comprenant : 1° un résumé de l'évolution de la chimie de l'ergot ; 2° un rappel de nos connaissances actuelles à la lumière des récents travaux.

Chapitre IV. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE : Résumé des travaux.

Chapitre V. — LES EXTRAITS D'ERGOT DE SEIGLE : Revue des préparations ergotées utilisées jusqu'ici.

La *deuxième partie* se divise en quatre chapitres suivis de nos conclusions générales.

Chapitre I^{er}. — PRÉPARATION D'EXTRAITS TAMPONNÉS.

Chapitre II. — ETUDE CHIMIQUE DES EXTRAITS : Cette étude nous permet d'envisager quelques modifications qu'il serait utile d'apporter au mode classique de préparation des extraits d'ergot. Ces modifications font l'objet du chapitre suivant.

Chapitre III. — MODIFICATIONS APPORTÉES AU MODE OPÉRATOIRE : Elles sont fondées sur la préparation et l'étude d'un deuxième lot d'extraits que nous avons appelés « Extraits du deuxième groupe », par opposition à nos extraits tamponnés que nous désignons sous le nom d' « Extraits du premier groupe ».

Chapitre IV. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE EXPÉRIMENTALE, comprenant : 1° Essais sur la crête du coq ; 2° essais de toxicité sur le cobaye ; 3° Action sur certains appareils physiologiques du chien chloralosé.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

PREMIERE PARTIE

ÉTUDE GÉNÉRALE DE L'ERGOT DE SEIGLE
ET DES PRÉPARATIONS ERGOTÉES

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'ergot de seigle est le sclérote d'un champignon pyrénomycète, ordre des ascomycètes.

Il est mentionné dans la Bible par le prophète Amos et cité par Pline, dans son histoire naturelle. Il fut vraisemblablement employé par Hippocrate. Il est signalé dans le « Corpus Hippocraticum », qui fut imprimé en 1526, à Venise.

Dans la haute antiquité chinoise, l'ergot est utilisé comme remède obstétrical (1).

Le talmud le désigne sous le nom de son, sonin.

Dioscoride (an 77 de notre ère) et Pline l'ancien, le citent dans leurs ouvrages. Les Arabes ne l'ignoraient point.

En Europe Occidentale, Adam Lonicerus (1582) décrit, dans son Kreuter Buch, la formation de l'ergot et indique son action thérapeutique (2).

Ce n'est qu'en 1588, que Joannes Thalius donne une description détaillée du seigle ergoté : il indique son emploi contre les hémorragies.

En 1747, il est prescrit par l'accoucheur anglais Rathlaw ; Desgranges, de Lyon, en 1777, cite son emploi par une garde de femmes en couche ; mais cet emploi reste rare.

Vers le début du XVIII^{me} siècle, l'ergot commence à être mieux étudié. Le Docteur Stearns, de New-York, l'appelle « Pulvis ad partum accelerandum ». Son usage commence, dès cette époque, à se répandre en Amérique.

En 1816, paraît la Première Etude Chimique de l'Ergot. C'est le mémoire de Vauquelin, intitulé : « Analyse du seigle ergoté du Bois de Boulogne, près Paris ».

(1) REUTTER. — Traité de Matière Médicale, Paris 1923, p. 48.

(2) BARGER. — Ergot and Ergotism., 1931.

En 1827, paraît à Paris, le « Mémoire historique sur l'emploi du seigle ergoté », de Villeneuve.

Dans le premier quart du XIX^{me} siècle, l'emploi de l'ergot se vulgarise en Angleterre contre l'inertie utérine et les hémorragies puerpérales (3).

Dès 1836, il est introduit dans la pharmacopée anglaise, et en 1838, dans la pharmacopée française.

Depuis cette époque, l'ergot paraît être très utilisé. Remède de bonnes femmes, qui s'en servaient pour délivrer les parturientes dans les accouchements difficiles, son usage donna lieu à de graves abus et les accidents observés sont nombreux.

Dès 1842, deux cas de « rupture de l'utérus, à la suite d'administration de seigle ergoté », sont signalés par le Docteur Delmas (4).

Aussi, l'ergot fut-il l'objet d'attaques nombreuses. En 1872, l'Académie de Médecine s'en occupe. A la suite d'un rapport de Tarnier, tout en reconnaissant l'utilité d'en autoriser l'emploi par les sages-femmes, elle soumit son usage à des règles fort sévères et réduisit son emploi à l'hémorragie post-partum, lorsque l'utérus est complètement vide, même des caillots qu'il peut contenir. Elle le proscrivit complètement pendant l'avortement, le travail, la délivrance.

Cependant, au moyen âge, l'ergot a donné lieu à de graves épidémies désignées sous les vocables les plus divers : feu sacré, feu de Saint-Antoine, mal des ardents.

A Paris, une épidémie grave eut lieu au milieu du X^{me} siècle : elle est décrite par Frodoart, de Reims : « Le mal ardent s'empara du corps humain qui fut lentement déchiré par le feu... , quelques malades furent guéris parce qu'ils se trouvaient dans les lieux saints » (5).

A la fin du siècle, dans l'Aquitaine et le Limousin, plus de 40.000 personnes périrent d'ergotisme.

Puis les épidémies se succèdent en Europe Centrale. En 1596,

(3) ARNAUD. — Thérapeutique pharmacologique et matière médicale, Paris 1930, p. 456.

(4) DELMAS (D'). — Rupture de l'utérus à la suite d'administration de seigle ergoté, *J. P. C.*, 1842, vol. 1, p. 546.

(5) STOLL. — Uber Matteredkorn, *Schweiz, Apoth, Zt.*, Nr 26, 29 juni 1922, Nr, 27 6 juli 1922, Nr, 28, 13 juli 1922.

c'est dans la Hesse que l'ergotisme exerce ses ravages. La cause du mal restait mystérieuse. Il faut attendre l'année 1630, pour que Thuillier, médecin de Sully, découvre dans l'ergot la cause d'une épidémie d'ergotisme « Convulsio Soloniensis », qui sévit en Sologne.

En 1676, il écrit dans le *Journal des Savants* : « Le seigle se corrompait quelquefois en sorte que l'usage du pain dans lequel il entroit beaucoup de ce grain corrompu, faisait tomber en gangrène aux uns une partie, aux autres une autre, et que l'un en perdait, par exemple, un doigt, l'autre une main, l'autre le nez... » (6).

Cependant, de nombreuses épidémies eurent encore lieu en France au cours du XVII^{me} siècle ; mais la maladie devient mieux connue. En 1770, une société agricole de Tours édite une brochure indiquant la méthode pour lutter contre les causes du mal.

En 1777, une épidémie cause, en Allemagne, la mort de 8.000 personnes. En France, l'ergotisme fait ses dernières victimes en Lorraine et en Bourgogne (1816).

Les accidents provoqués par l'ergot ont permis de distinguer deux sortes d'ergotisme, l'ergotisme gangréneux et l'ergotisme convulsif (*).

L'ergotisme gangréneux se manifeste par des fourmillements avec tuméfaction des extrémités. Les orteils deviennent noirs, le membre se nécrose et finit par tomber. La gangrène du membre supérieur est plus rare que celle du membre inférieur.

L'ergotisme convulsif, ou raphanie des anciens, est marqué par des fourmillements, de la contracture des extrémités, soit inextinguible. Souvent sensation de brûlures aux extrémités inférieures, agitation, délire, crampes épileptiformes avec spasmes de la face.

Il faut signaler, parallèlement aux accidents survenus en médecine humaine, ceux survenus en médecine vétérinaire : on signale en particulier l'avortement des vaches.

Bonjean indique que la toxicité de l'ergot diminue par la chaleur et la fermentation se développant durant la panification (7).

(6) DODART. — Lettre de M. Dodart, de l'Académie Royale des Sciences, à l'auteur du journal contenant des choses fort curieuses touchant quelques grains. *Journal des Savants*, 1676, Lundy 16 mars, p. 79.

(*) Voir à ce sujet Dr Henry CHAUMARTIN : « Le feu Saint-Antoine et le mal des Ardents ». *La médecine internationale illustrée*, 1937, n° 12, p. 377.

(7) BONJEAN. — Accidents graves (ergotisme convulsif) causés par l'ingestion de pain contenant de la farine de seigle ergoté. *J. P. C.*, Vol. II, p. 70.

CHAPITRE II

BOTANIQUE

L'ergot de seigle est le sclérote du claviceps purpurea. Pendant longtemps on ignore sa véritable nature. Son caractère fongique fut reconnu en tout premier lieu par le Baron Otto de Münchhausen, dans son ouvrage « Der Hausvater », paru à Hanovre, en 1764. Il le classa dans le genre *Clavaria* et *Licoperdon* (8).

Il a été désigné sous différents noms, suivant le stade de développement auquel il fut étudié.

Ce développement comporte, en effet, trois stades :

1° Au printemps, le sclérote, forme de résistance, germe en poussant à sa surface des colonnes terminées par des têtes globuleuses représentant de nombreux périthèces sur un stroma. Dans ces périthèces on met facilement en évidence des asques renfermant les spores internes ou ascospores.

C'est à ce stade que Fries avait étudié le champignon l'appelant « *Sphoeria purpurea* » (9). Ce stade est ce qu'on nomme la phase des périthèces composés.

2° Viennent ensuite la phase conidienne infestante : les conidies, spores externes, baignent dans un liquide sucré attirant les insectes : Naegeli (1827), étudiant le champignon à ce stade, lui donna le nom de « *Sphacelia segetum* ». C'est la phase sphacélie.

3° Enfin, vient la forme de résistance qui permettra aux champignons de passer la mauvaise saison. C'est là le sclérote. A cette forme, de Candolle (1815) donna le nom de « *Sclerotium Clavus* » (10).

(8) BARGER. — Ergot, its history and chemistry. *Pharm. Journal*, n° 2980, vol. 105, 1920, p. 470.

(9) FRIES. — *Systema mycologicum*, 1822, vol. 2, p. 268.

(10) DE CANDOLLE. — *Flore française*, t. 5, p. 115.

C'est Tulasne qui établit un lien entre ces diverses formes (11). Il donna au champignon le nom de « *Claviceps purpurea* » sous lequel il est inscrit au Codex.

L'ergot de seigle est le seul officinal. Toutefois, le *claviceps purpurea* peut vivre sur d'autres espèces. De plus, certains *claviceps* vivent sur diverses graminées et cyperacées. En dehors de l'ergot de seigle, les autres sont encore mal connus tant du point de vue chimique que physiologique. Citons ceux du blé, du riz, du diss et de l'avoine. L'ergot de seigle présente quelques caractères qui permettent de le distinguer.

1° Caractères morphologiques

Le corps est oblong subcylindrique, long de 2 à 4 centimètres et assez semblable à un ergot de coq, d'où son nom.

Il est parcouru sur sa longueur par deux sillons, le plus profond sur la face concave. Sa couleur est brun noir ou violacé. La consistance cornée. La cassure blanche au centre est violacée sur les bords. L'odeur, très peu marquée avec l'ergot frais, devient nauséabonde lorsqu'il vieillit, surtout à l'humidité (dégagement de triméthylamine).

2° Caractères anatomiques

Une assise superficielle de cellules aplaties entoure un pseudo-tissu formé de cellules arrondies inégales, à parois violettes dans la région périphérique.

Pas d'amidon, mais des granulations protéiques et de nombreuses gouttelettes d'huile.

Les ergots commerciaux viennent surtout d'Espagne, d'Ukraine et de Galicie.

L'ergot qui nous a servi pour ce travail est d'origine Espagnole.

Tels sont, brièvement exposés, les principaux caractères botaniques de l'ergot de seigle ; on ne peut s'empêcher d'observer le contraste frappant, mis en évidence dans le chapitre suivant, qui existe entre la simplicité morphologique et anatomique de cet humble ascomycète, situé très bas dans l'échelle végétale, et sa complexité chimique que bien des générations de chimistes ont essayé d'élucider sans encore y parvenir de façon parfaite.

(11) TULASNE. — Mémoire sur l'ergot des glumacées. *Ann. des Sciences Naturelles*, (Botanique), 3^{me} série, t. 20, 1853, p. 5.

CHAPITRE III

CHIMIE

1° Evolution de la chimie de l'ergot

L'ergot de seigle est l'une des drogues qui a donné lieu aux travaux chimiques les plus importants ; même à l'heure actuelle, il semble que la composition chimique fixée à l'ergot ne soit pas définitive.

Le premier document chimique remonte au début du XIX^{me} siècle.

En 1816, Vauquelin fit son « Analyse du seigle ergoté du Bois de Boulogne, près Paris » (12).

En 1817-1818, Pettenkofer croit trouver dans l'ergot de l'acide cyanhydrique et de la morphine (13).

En 1827, Winckler (14) extrait à l'éther une huile grasse, ainsi qu'un corps amer : la propylamine.

En 1832, paraît le premier travail important, celui de Wiggers (15). Le corps le plus abondant dans l'ergot est, pour Wiggers, une substance « végété-animale », la fungine. Cet auteur donne de l'ergot une analyse intéressante : toutefois, son ergotine n'est pas un corps défini, mais un mélange complexe.

Puis viennent, en 1842, les recherches de Bonjean (16). Il classe

(12) VAUQUELIN. — Analyse du seigle ergoté du bois de Boulogne, près Paris. *Ann. de Chimie et de Physique*, t. 3, 1816, p. 337. *Journal de Pharm. et des Sc. accessoires*, t. 3, 1817, p. 164.

(13) PETTENKOFER. — Chemische Versuche mit Mutterkorn. *Repertor. f. d. pharm.*, Bd. 3, 1817, S. 65, et Bd. 4, 1818, S. 51.

(14) WINCKLER. — Versuche über das Mutterkorn. *Arch. der pharm.*, 1827, Bd. 23, S. 148.

(15) WIGGERS. — Untersuchungen über das Mutterkorn. *Secale Cornutum*. *Ann. der Pharm.*, 1832, Bd. 1, S. 129, et « sur le seigle ergoté » extraits d'une monographie couronnée par la Faculté de Médecine de Göttingue. *Journal de Pharmacie et des Sc. Accessoires*, 1832, t. 18, p. 525.

(16) BONJEAN. — Histoire médicale et toxicologique du seigle ergoté. *Comptes rendus Académ. des Sciences*, 1842, t. 14, p. 899.

l'ergot parmi les narcotiques et indique les symptômes d'intoxication.

Pour Bonjean, l'ergot ne renfermerait pas trace d'alcaloïde, mais deux principes actifs bien distincts : un remède et un poison. Le remède représenté par un extrait mou, rouge brun, très soluble dans l'eau froide et possédant les propriétés obstétriques et hémostatiques. Le poison, une huile fixe incolore.

L'extrait est désigné par Bonjean, d'abord sous le nom d'extrait hémostatique, puis sous le nom impropre d'ergotine (17).

En 1851, Winckler (18) croit découvrir un alcaloïde volatil qui n'est que de la propylamine.

En 1864, Wenzell (19) extrait de l'ergot l'ecboline, l'ergotine et l'acide ergotique.

C'est en 1869 (20) que Ludwig découvre la présence de cholestérine dans l'ergot.

La confusion est encore grande sur les principes actifs du seigle ergoté. Jusqu'en 1875, tous les produits retirés de l'ergot ne sont que des mélanges plus ou moins complexes d'alcaloïdes, d'amines, de résines, etc.

En 1875, en séance du lundi 15 novembre, Berthelot lit à l'Académie des Sciences une note de Charles Tanret sur l'*ergotinine*, nouvel alcaloïde du seigle ergoté (21). C'est le premier alcaloïde vraiment pur et cristallisé découvert dans l'ergot.

Tanret obtient également une ergotinine amorphe qui, d'après lui, n'est qu'une modification moléculaire de la cristallisée.

Tanret eut à lutter contre de nombreux détracteurs. Dès 1876, G. Dragendorff et Padwissotsky (22) affirment :

1° Que la substance active de l'ergot est visqueuse et colloïdale. Ils l'appellent Scléromucine.

(17) BONJEAN. — Notice sur l'ergotine. *Journal de Pharmacie et de chimie*, 3^{me} série, t. 3, 1843, p. 107.

(18) WINCKLER. — Vorläufige mittheilung über neue Bestandtheile des Mutterkorns. *Chem. Pharm. Zentralblatt.*, 1851, S. 703, et Darstellung des Propylamins aus Ergotin. *Neues repertorium f. Pharm.*, 1852, Bd. 1, S. 116.

(19) WENZELL. — Über Ecbolin und Ergotin. *Jahresbericht über die Fortschritte der chemie*, 1865, S. 634.

(20) LUDWIG. — Vorkommen von cholesterin in mutterkorn. *Arch. der Pharm.*, Bd. 187, 1869, S. 36.

(21) TANRET (Ch.). — Sur la présence d'un nouvel alcaloïde : l'ergotinine, dans le seigle ergoté. *C. R. Ac. Sc.*, t. 81, 1875, p. 896. *J. P. C.*, 4^{me} série, t. 23, 1876, p. 17.

(22) DRAGENDORFF (G.) et PADWISSOTZKY. — Sur l'ergot de seigle. *J. P. C.*, t. II, p. 260, 1876, tiré de *Pharmaceutical Journal*, 17 juin 1876.

2° L'ergot contient 2 à 3 % d'acide sclérotique.

3° La matière colorante rouge est la sclérerythrine.

4° Une autre matière colorante se trouve en petite quantité.
C'est la scléroïodine.

5° L'ergot renferme aussi de la sclérocristalline, de l'ergotine et de l'ecboline de Wenzel.

6° Enfin, l'ergotinine de Tanret n'est pas une espèce chimique définie. L'agent actif de l'ergotinine serait la sclérerythrine.

Tanret répond à la note des précédents auteurs et démontre que son ergotinine est bien une espèce chimique (23), (24), (25).

Signalons les travaux d'Yvon (26) en 1877, qui indique que le principe actif est soluble dans l'eau et donne le mode de préparation d'un d'extrait fluide d'ergot adopté depuis par le Codex avec de légères modifications.

En 1884, paraissent les travaux de Kobert (27), (28), (29), qui étudie l'action physiologique des principes de l'ergot. L'action sur l'utérus serait due à un alcaloïde : *la cornutine*.

En 1889, Tanret isole *l'ergostérine* (30) dont l'importance n'a été reconnue que plus tard.

Cinq ans plus tard, en 1894, Keller publie ses premiers travaux relatifs à l'ergot (31).

Pour cet auteur, il n'existe dans l'ergot qu'un seul alcaloïde, l'ergotinine de Tanret ou cornutine de Kobert. En 1896, Keller précise le procédé d'extraction de cet alcaloïde (32).

(23) TANRET (Ch.). — Observations à propos de la note de D. et P. *J. P. C.*, t. II, 1876, p. 263.

(24) TANRET (Ch.). — Note sur l'ergotine cristallisée. *J. P. C.* Vol. II, 1877, p. 320.

(25) TANRET (Ch.). — Sur l'ergotinine, alcaloïde du seigle ergoté. *J. P. C.*, 1878, t. XXVIII, p. 182.

(26) YVON. — Sur un extrait de seigle ergoté pour injection hypodermique. *Bulletin général de Thérapeutique*, t. 93, p. 79, 1877.

(27) KOBERT. — *Secale cornutum*, chemische Zusammensetzung. *Real. Enzyklopädie d. ges. Pharm.*, 2 Auflage, Bd. 11, S. 260.

(28) KOBERT. — Über die Bestandteile und Wirkungen des mutterkorns. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, Bd. 18, 1884, S. 316. Separatdruck : Verlag von Vogel, Leipzig, 1884, 1 Band.

(29) KOBERT. — Über die Beeinflussung der peripherien gefäze durch Pharmakol. agentien. *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, Bd. 22, 1877, S. 77.

(30) TANRET (Ch.). — « Sur un nouveau principe immédiat de l'ergot de seigle, l'ergostérine ». *C. R. Ac. Sc.*, t. 108, 1889, p. 98. *J. P. C.*, 5^{me} série, t. 19, 1889, p. 225.

(31) KELLER. — Mitteilung über die Verbestimmung von Drogen : Allgemeines. *Schweiz. Aph. Zeitung*, n° 5, 2 Februar 1894. *Secale cornutum*. *Schweiz. Aph. Zeitung*, n° 12, 23 März 1894, n° 13, 30 März 1894.

(32) KELLER. — Neue studien über secale cornutum, Ergotin, cornutin, spasmotin. *Schweiz. Aph. Ztg.*, n° 8, 21 Februar 1896. *Pharm. Ztg.*, 1895, Bd. 40, S. 586. *Pharm. Ztg.*, 1896, Bd. 41, S. 143.

En 1897, Jacobi croit découvrir un nouvel alcaloïde, qu'il appelle *sécaline-toxine*.

En 1905, Vahlen prétend obtenir un produit cristallisé pur, d'action spécifique sur l'utérus : *la clavine* (33), (34).

Il semble que ce soit en 1906, avec Kraft et Barger, que la chimie de l'ergot ait pris un nouvel essor.

Kraft (35) découvre un nouvel alcaloïde amorphe, *l'hydro-ergotinine*, hydrate de l'ergotinine cristallisée de Tanret.

Il établit l'identité de la cornutine de Keller et de la sécaline de Jacobi avec l'ergotinine de Tanret.

Au même moment, Barger et Carr (36) isolent un autre alcaloïde, *l'ergotoxine*, qui est identique à l'hydro-ergotinine de Kraft (*).

En 1909, Tanret (37) isole un dérivé soufré, *l'ergothionéine*, dont la constitution fut établie par Barger et Ewins (38).

C'est à la même époque que Barger découvre la *tyramine* et en fait la synthèse (39). D'après les essais physiologiques de cet auteur, la teneur de l'ergot en tyramine est de l'ordre de 0,1 à 0,01 %.

En 1911, Marino-Zuco et Pasquero (40) isolent la *clavicepsine* alcaloïde cristallisant avec deux molécules d'eau et inactif, d'après les auteurs.

Vers la même époque, Barger et Dale, continuant leurs travaux, isolent *l'histamine* dans l'extrait d'ergot. L'histamine est un corps extrêmement important provoquant les contractions de l'utérus chez la chatte non gravide. Toutefois, comme la tyramine, elle n'est pas spécifique de l'ergot.

(33) VAHLEN. — Ueber einen neuen wirksamen, wasserlöslichen, Bestandteil des mutterkorns. *Deutsche med. Wochenschrift*, n° 32, 10 August 1905, S. 1263.

(34) VAHLEN. — Clavin, ein neuer mutterkorn bestandteil. *Archiv. f. exp. path. u. Pharm.*, Bd. 55, 1906, S. 131.

(35) KRAFT. — Ueber das mutterkorn. *Archiv. der Pharm.*, Bd. 244, 1906, S. 336.

(36) BARGER et CARR. — The alkaloids of ergot. *Journ. of the Chem. Soc. (Trans.)*, 1907, vol. 91, p. 337.

(*) Ce n'est qu'en 1930 que l'ergotoxine devait être obtenue à l'état cristallisé par Smith et Timmis. *J. Chem. Soc.*, 1930, p. 1390.

(37) TANRET. — Sur une base nouvelle retirée du seigle ergoté : l'ergothionéine. *Journal de Pharmacie et de chimie*, 6^{me} série, t. 30, 1909, p. 145. *Ann. de chimie et de physique*, 8^{me} série, t. 18, 1909, p. 114.

(38) BARGER et EWINS. — The constitution of ergothionéine : a betaine related to histidine. *Journal of the chem. Soc. (Trans.)*, 1911, vol. 99, p. 2336.

(39) BARGER et DALE. — Isolation and synthesis of p. hydroxyphenylethylamine, an active principle of ergot soluble in water. *Journ. of the chem. Soc. (Trans.)*, 1909, vol. XCV, p. 1123.

(40) MARINO-ZUCO et PASQUERO. — Sulla clavicepsina. Nova glucoside, della segala cornuta. *La Gazz. Chim. Italiana*, vol. 41, 1911, p. 368.

En 1914, Ewins ⁽⁴¹⁾ retire de l'ergot un ester de la choline, l'*acétylcholine*, beaucoup plus active que la choline.

En 1918, une fabrique de produits chimiques Suisse dépose un brevet pour le mode d'extraction d'un nouvel alcaloïde de l'ergot, que deux ans plus tard Stoll présentait, sous le nom d'*ergotamine*, dans une communication à la Société Helvétique des Sciences Naturelles ⁽⁴²⁾. Son sel le plus utilisé est le tartrate (gynergène Sandoz). Il s'isomérisé assez facilement, sous l'action de certains corps chimiques, en ergotaminine moins active.

Enfin, en 1931, Smith et Timmis ⁽⁴³⁾ affirment qu'il existe un isomère de l'ergotoxine, qui sera appelé *pseudo-ergotinine*, différent de l'ergotoxine par le pouvoir rotatoire.

2° La composition chimique de l'ergot, d'après les derniers travaux

Telle est, brièvement résumée, l'histoire chimique de l'ergot de seigle ; comme on le voit, les études ont été difficiles et laborieuses.

Ces dernières années, la chimie de l'ergot de seigle a fait un pas décisif. Cependant, encore que l'on soit presque sûr aujourd'hui que « c'est bien aux alcaloïdes spécifiques de l'ergot que l'on doit attribuer les propriétés de préparations qui possèdent l'action spécifique de l'ergot, bon nombre de ces alcaloïdes n'ont pas encore été isolés sous une forme cristallisée bien définie » ⁽⁴⁴⁾.

En 1934, Küssner retire de l'ergot l'*ergoclavine*, alcaloïde possédant, d'après Kreitmair, une action pharmacologique voisine de celle de l'ergotoxine-ergotamine ⁽⁴⁵⁾.

En 1935, le gynécologue Moir et le chimiste Dudley isolèrent l'*ergométrine* ⁽⁴⁶⁾. Le même principe fut isolé simultanément sous des noms divers par Kharasch ⁽⁴⁷⁾ (*ergotocine*), à Chicago ; Thomp-

(41) EWINS. — Acétylcholine, a new active principle of ergot. *The biochem. journal*, vol. 8, 1914, p. 44.

(42) STOLL. — Zur kenntnis der mutterkornalkaloïde. *Verh. d. Schweiz. Naturf. gesellschaft.*, 1920, S. 190.

(43) SMITH et TIMMIS. — The alkaloids of ergot. Part. 2. *Journ. of the chem. Soc.*, 1931, p. 1888.

(44) STOLL (Arthur). — « Les alcaloïdes de l'ergot de seigle ». Conférence faite le 26 juin 1936 à l'Association des Chimistes de Genève, publiée dans *B. S. P.*, t. XLIII, n° 8, 9, 1936, p. 465.

(45) KREITMAIR (H.). — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol.*, 1934, t. 176, p. 171.

(46) DUDLEY (H.-W.) et MOIR. — *Brit. Med. J.*, 1935, p. 520.

(47) KHARASCH (M.-S.) et LEGAULT (R.-R.). — *Science*, 1935, 81, 388 et 614.

son (48) (*ergostéтрine*), à Baltimore, et A. Stoll (49) (*ergobasine*), à Bâle. Ces divers auteurs ont échangé entre eux des échantillons du nouvel alcaloïde et ont conclu qu'il s'agissait d'un corps identique (*). Celui-ci possède une action énergique sur l'utérus, se manifestant très rapidement après absorption per os. Son isomère dextrogyre est l'*ergoméтрinine* isolée de l'ergot par Smith et Timmis (50).

En 1936, Smith et Timmis (51) isolent de l'ergot deux nouveaux alcaloïdes isomères : l'*ergosine* et l'*ergosinine*.

La même année, Holden et Diver (52) isolent l'*ergomonamine*, alcaloïde paraissant jusqu'ici peu étudié.

Enfin, en 1937, A. Stoll et E. Burckhardt (53) obtiennent deux nouveaux isomères : *ergocristine*, *ergocristinine* ; tous deux isomères de l'ergotinine-ergotoxine, mais non transformables en ces derniers.

Quant à la *sensibamine* et à l'*ergoclavine*, ce sont des associations de certains des alcaloïdes précédemment cités.

En effet :

1° D'une part, les alcaloïdes de l'ergot se présentent sous la forme de paire d'isomères (exemple : ergotinine crist. et ergotoxine) transformables réversiblement l'un dans l'autre, de pouvoir rotatoire opposé sans être égal et d'activité différente, l'isomère lévogyre étant physiologiquement le plus actif.

2° D'autre part, les alcaloïdes dextrogyres sont susceptibles de donner, avec les lévogyres, des complexes moléculaires plus ou moins stables.

Les deux tableaux suivants empruntés à A. Stoll (54), résument la chimie des alcaloïdes de l'ergot de seigle, telle qu'on la conçoit actuellement.

(48) THOMPSON (M.-R.). — *Science*, 1935, 81, 636.

(49) STOLL (A.) et BURCKHARD (E.). — *C. R. A. S.*, 1935, 200, 1680 et *B. S. P.*, 1935, 42, 257.

(*) Le Council of the *American Medical Association* a donné au nouvel alcaloïde le nom d'Ergonovine.

(50) SMITH (S.) et TIMMIS (G.-M.). — *Nature*, 1935, 136, p. 259.

(51) SMITH (S.) et TIMMIS (G.-M.). — *J. Chem. Soc.*, 1937, 396.

(52) HOLDEN et DIVER. — *Quart. J. of Pharm. a Pharmacol.*, 1936, t. 9, p. 230.

(53) STOLL (A.) et BURCKHARDT (E.). — *Z. Physiol. Chem.*, 1937, 250, I, et 1938, 251-287.

(54) STOLL (A.). — « Quelques exemples illustrant la parenté entre les principes actifs d'origine végétale et animale ». Conférence faite devant la *Société de Pharmacie de Paris*, à la séance du 1^{er} juin 1938, publiée dans le *J. P. C.*, t. XXVIII, n° 7, 1938, p. 226.

TABLEAU I

Alcaloïdes homogènes isolés de l'ergot de seigle

	(a) D dans le chloroforme	formule brute
Ergotinine (1875)	+ 365°	} $C_{35} H_{39} O_5 N_5$
Ergotoxine (1906)	— 197°	
Ergocristine (1937)	— 186°	} $C_{35} H_{39} O_5 N_5$
Ergocristinine (1937)	+ 365°	
Ergotamine (1918)	— 155°	} $C_{33} H_{35} O_5 N_5$
Ergotaminine (1918)	+ 385°	
Ergosine (1936)	— 161°	} $C_{30} H_{37} O_5 N_5$
Ergosinine (1936)	+ 420°	
Ergobasine (ergométrine) ... (1935)	— 44°	} $C_{19} H_{23} O_2 N_3$
Ergobasinine (ergométrinine). (1935)	+ 416°	

REMARQUES. — 1° Les chiffres entre parenthèses placés après le nom de l'alcaloïde indiquent l'année de sa découverte.

2° Il faut observer que les deux premiers couples d'alcaloïdes présentent des formules brutes identiques, ainsi que des pouvoirs rotatoires à peu près égaux qui permettent de rapprocher l'ergotinine de l'ergocristinine, l'ergotoxine de l'ergocristine, et de se demander s'il ne s'agit pas là de corps identiques.

On pourrait faire une remarque analogue en ce qui concerne l'ergotamine, qui paraît bien se rapprocher de l'ergosine et l'ergotaminine, qui nous paraît bien voisine de l'ergosinine.

TABLEAU II

Alcaloïdes complexes de l'ergot de seigle

COMPOSITION		DÉVIATION POLARIMÉTRIQUE dans CH Cl ³
Ergotamine-Ergotaminine		
Sensibamine		(α) D = + 125°
Ergosinine	Ergosine Ergotamine Ergocristine Ergotoxine }	(α) D²² = + 124° (C = 1 %) }
Ergoclavine		
Ergosinine-Ergosine		(α) D ²⁰ = + 128° (C = 0,50 %)
Ergosinine-Ergotamine		(α) D ²⁰ = + 116° (C = 1,0 %)
Ergosinine-Ergotoxine		(α) D ²⁰ = + 109° (C = 0,43 %)
Ergosinine-Ergocristine	...	(α) D ²⁰ = + 108° (C = 0,51 %)

Indiquons, pour terminer ce chapitre consacré à la chimie de l'ergot, que la constitution des alcaloïdes tirés de cette drogue a été l'objet de nombreux travaux.

Les recherches sont particulièrement délicates et difficiles.

Dès 1910, par distillation sèche de l'ergotoxine-ergotinine, Barger et Ewins (55) obtiennent de l'ammoniaque et de l'isobutyrylformamide.

(55) BARGER (G.) et EWINS (A.-J.). — *J. Chem. Soc.*, 1910, 97, p. 284.

Par oxydation manganique, ils obtiennent de l'acide benzoïque.

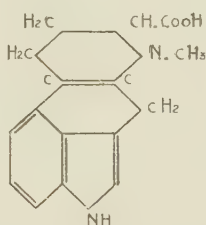
En 1932, A. Soltys (56) démontre chez ces alcaloïdes la présence de un à deux groupements méthyliques liés à l'azote.

La même année, Smith et Timmis (57) isolent un produit de dégradation de poids moléculaire assez élevé, l'*ergine*, et ceci par l'hydrolyse alcaline alcoolique de l'alcaloïde.

Puis Jacobs et Craig (58), en 1934, montrent la présence constante chez les alcaloïdes de l'ergot, d'un corps à noyau hétérocyclique, dérivé de l'indol : l'*acide lysergique* dont l'ergine est l'amide et dont la constitution n'est pas encore bien élucidée à cette époque.

Jacobs et Craig ont longuement étudié cet acide. En 1936, ils montrent que ce corps possède une structure tétracyclique (59).

Voici, d'après ces auteurs (60), quelle serait la constitution de l'acide lysergique :



L'estérification de l'acide lysergique par le d. alaninol a permis à Stoll et Hoffmann (61) de faire la synthèse partielle de l'ergobasine naturelle et de son antipode optique, l'ergobasine (pratiquement inactive sur l'utérus) (*).

Quant aux alcaloïdes du type ergotamine-ergotoxine, le groupement qui estérifie l'acide lysergique est beaucoup plus complexe.

(56) SOLTYS (A.). — *Ber. deutsch. chem. ges.*, 1932, 65, 553.

(57) SMITH (S.) et TIMMIS (G.-M.). — *J. Chem. Soc.*, 1932, p. 763.

(58) JACOBS (W.-A.) et CRAIG (L.-C.). — *J. Biol. chem.*, 1934, 104, p. 547.

(59) JACOBS et CRAIG. — The ergot alkaloids IX. The structure of lysergic acid. *J. of biol. chem.*, 1936, 113, n° 3, p. 767.

(60) JACOBS (W.-A.) et CRAIG (L.-C.). — *Science*, 1936, 83, p. 38, et *J. of biol. chem.*, 1936, 115, n° 1, p. 227.

(61) STOLL (A.) et HOFFMANN (A.). — *Z. physiol. chem.*, 1938, 251, p. 155.

(*) Voir à ce sujet RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.* 1939, 120, p. 1208 et suivantes.

A partir de ces alcaloïdes, par une hydrolyse fort poussée, Jacobs et Craig ⁽⁶²⁾ ont obtenu :

de l'acide lysergique ;

de l'acide isobutyrylformique ;

de la phénylalanine ;

de la proline et de l'ammoniaque.

Dans l'ergotinine, l'acide lysergique est peut-être le constituant responsable des effets physiologiques.

(62) JACOBS et CRAIG. — *J. Biol. chem.*, 1935, 110, p. 521.

CHAPITRE IV

ETUDE PHARMACO-DYNAMIQUE

Du point de vue pharmaco-dynamique, comme du point de vue chimique, l'ergot de seigle est une drogue complexe, ceci parce que les principes qu'elle renferme n'agissent pas dans le même sens et que l'action totale de l'ergot est, dans certains cas, bien différente de celle de ses constituants.

Parmi ceux-ci, encore faut-il distinguer la partie alcaloïdique et la partie aminée. Et même, dans chacun de ces deux groupes, il est utile de faire des distinctions.

Nous allons brièvement résumer :

- 1° L'action des alcaloïdes ;
- 2° L'action des bases aminées ;
- 3° L'action totale de l'ergot.

1° Action des alcaloïdes de l'ergot

Les mieux étudiés sont *l'ergotamine* et *l'ergotoxine*.

On les classe, pharmaco-dynamiquement, parmi les vaso-constricteurs et les sympatholytiques ; qualitativement, leurs actions sont identiques.

Prenons donc l'ergotamine comme type et résumons brièvement les principaux caractères de son activité physiologique.

Administré par voie cutanée ou intra-musculaire, chez le coq, qui est un des animaux réactifs de cet alcaloïde, celui-ci détermine, aux doses de 2 à 3 milligrammes par kilo, une accélération respiratoire nette, tandis que, phénomène particulier et qui a déjà depuis longtemps frappé les expérimentateurs, la crête et les barbillons de ces animaux, d'un rouge vif à l'ordinaire, pâlissent rapidement et paraissent devenir exsangues. Peu après, et alors que la respiration est devenue une polypnée caractéristique, la crête et les barbillons deviennent, au contraire, cyanotiques.

Ces phénomènes vont en s'accroissant et, une heure à une heure et demie après l'injection, l'animal apparaît fatigué, très agité ; peu à peu, la crête perd cette coloration bleue foncée du début, du moins dans sa partie antérieure, car la partie postérieure, ainsi que la dentelure de la crête, deviennent noires et, dans le cas général, cette zone se nécrose amenant sa chute et sa disparition.

Si la dose est plus faible (inférieure à 1 milligramme par kilo), les phénomènes sont identiques, mais la nécrose ne se produit pas. C'est ainsi qu'au cours de nos dosages physiologiques par la méthode de la crête du coq, suivant la technique de Hedmunds et Hale (voir page 73), nous ne l'avons jamais observée.

Indiquons que ces phénomènes de gangrène seraient dus à une vaso-constriction prolongée.

C'est sur l'utérus que l'on caractérise souvent les propriétés pharmacodynamiques de cet alcaloïde.

— Sur l'utérus de lapine gravide « in situ », il provoque au bout d'une période de latence plus ou moins longue, une augmentation très notable du tonus et des mouvements automatiques de cet organe. C'est ainsi que l'ergot agit comme médicament « ocytotique ».

— Sur l'utérus isolé du même animal, l'action stimulante de l'ergotamine est beaucoup moins nette.

Sur les autres muscles lisses de l'économie, cet alcaloïde agit d'une façon générale en augmentant le tonus et les mouvements spontanés.

Sur le cœur des mammifères, chez l'animal intact, l'ergotamine produit de la bradycardie réflexe ; chez l'animal à vagues sectionnés (ou atropiné), on constate, à doses fortes, une action inotrope et chronotrope négatives.

Sur les vaisseaux et la pression artérielle, chez le chien et le chat, l'ergotamine, à la dose de 1/50 milligramme par kilo, provoque une hypertension artérielle et une vaso-constriction rénale.

L'hypertension est d'origine vasculaire, car il n'y a pas d'effets cardiaques si les vagues ont été sectionnés, et on observe un ralentissement si les vagues sont intacts (bradycardie réflexe).

Si on pratique plusieurs injections d'une même dose, chaque injection provoque une hypertension plus faible que la précédente.

On arrive même à provoquer de l'hypotension, probablement à cause de l'action cardio-dépressive des doses fortes.

A noter ici, à propos de l'action paralysante de l'ergotamine et des alcaloïdes de l'ergot sur les terminaisons nerveuses sympathiques, que cette action se manifeste, en particulier, par l'inversion des effets vasculaires de l'adrénaline. Cette inversion n'est pas d'origine cardiaque, l'adrénaline conservant son action cardio-accélératrice habituelle. Elle se produit en hypertension.

Le premier stade de l'inversion est constitué par la vaso-dilatation rénale qui se produit d'abord par suite de la paralysie des vasomoteurs rénaux.

Signalons également l'inversion de l'action stimulante de l'adrénaline sur l'utérus isolé de lapine (qui est à la base de la méthode de dosage biologique décrite par Broom et Clarck).

L'ergotamine a tendance à diminuer le métabolisme de base et le taux des échanges respiratoires. Le pouls est ralenti, ce qui est l'expression des effets sympatholytiques (63).

Enfin, l'ergotamine a une action empêchante sur la diurèse par ingestion d'eau ou de solution salée (*).

Cette action anti-diurétique est due, semble-t-il, à la vasoconstriction intense des vaisseaux rénaux.

Nous retiendrons pour l'ergotamine et l'ergotoxine, au point de vue pharmaco-dynamique, leur place parmi les médicaments sympatholytiques et leur action principale sur la crête du coq et l'utérus des mammifères.

Mais, comme nous l'avons vu au cours de notre étude sur la chimie de l'ergot, ergotamine et ergotoxine sont loin d'être les seuls alcaloïdes actifs, et la plupart des autres alcaloïdes contenus dans la drogue ont été particulièrement étudiés dans ces dernières années. Disons tout de suite qu'il existe entre les divers alcaloïdes du seigle ergoté des différences d'action, différences qui sont à la fois qualitatives et quantitatives, et qui peuvent d'ailleurs changer de sens suivant l'animal ou l'organe qui sert à déterminer l'action de ces alcaloïdes.

C'est ainsi que, d'après Raymond Hamet, l'ergotamine est de beaucoup le plus actif des alcaloïdes de l'ergot (64).

(63) LABBÉ (Marcel) et RUBINSTEIN (Michel). — « Action de l'Ergotamine sur les échanges respiratoires ». *C. R. Soc. Biol.*, t. CXII, 1933, p. 1152.

(*) L'action des alcaloïdes de l'ergot sur la diurèse a été particulièrement étudiée par Ed. Zunz et Olga Vasselovski. Voir à ce sujet, *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 1936, 1937, etc.

(64) HAMET (R.). — *Presse Médicale*, 31 décembre 1927, 35, n° 105, p. 1605.

Par contre, d'après Zozinski, Holden et Diver (65), la méthode physiologique montre que l'ergotoxine est 66 % plus active que l'ergotamine.

ERGOTININE. — Les auteurs sont d'accord pour affirmer que son activité est bien inférieure à celle des autres alcaloïdes de l'ergot.

Raymond Hamet (66) juge l'activité de l'ergotinine 300 fois plus faible que celle de l'ergotamine. L'auteur établit les rapports entre l'activité physiologique de ces deux alcaloïdes au moyen de la méthode de tirage physiologique des préparations ergotées, par lui décrite, et qui utilise l'action paralytique des alcaloïdes actifs de l'ergot sur les vaso-constricteurs rénaux adrénalinotropes.

Au point de vue qualitatif, l'action de l'ergotinine est sensiblement identique à celle de l'ergotamine-ergotoxine.

ERGOMÉTRINE (ergotocine, ergostétrine, ergobasine, ergonovine).

— Rappelons tout d'abord qu'à la suite des recherches entreprises après la « Semaine Médicale Internationale, à Montreux » (septembre 1935), par les différents laboratoires qui avaient découvert ces alcaloïdes, ainsi qu'après les travaux de divers auteurs tels que Chen, Swanson, Kleiderer et Clowes (67), ces mêmes laboratoires se sont mis d'accord pour affirmer que *ergométrine*, *ergotocine*, *ergostétrine*, *ergobasine*, désignent une même substance que le Council of the American Medical Association a appelée *ergonovine*.

Rothlin, collaborateur de Stoll aux laboratoires Sandoz, a particulièrement étudié cet alcaloïde de l'ergot (68).

En résumé et dans l'ensemble, l'action rappelle celle de l'ergotamine.

1° Action stimulante sur l'utérus isolé ou « in situ » (voie gastrique ou parentérale).

2° Sur le système circulatoire : action hypertensive en général.

(65) ZOZINSKI, HOLDEN et DIVER. — « Activité relative de l'ergotoxine et de l'ergotamine. *J. P. C.*, 1933, vol. I, p. 177.

(66) HAMET (Raymond). — « Sur l'activité pharmacodynamique comparée de l'ergotamine crist. et de l'ergotamine crist ». *Bulletin Acad. Médic.*, 17 juillet 1926, résumé dans *B. S. P.*, 1927, t. XXXIV, p. 398.

(67) CHEN, SWANSON, KLEIDERER et CLOWES. — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1936, 57, pp. 74-80, résumé in *B. S. P.*, 1938.

(68) ROTHLIN (E.). — « Sur les propriétés pharmacologiques d'un nouvel alcaloïde de l'ergot de seigle : l'Ergobasine. *C. R. Soc. Biol.*, t. 119, 1935, p. 1302.

3° Sur la respiration : augmentation de la fréquence.

4° Augmentation de la température chez le lapin.

5° Toxicité inférieure à celle de l'ergotamine-ergotoxine : chez le coq, cyanose de la crête et des barbillons, mais jamais gangrène, même après fortes doses.

6° La différence essentielle avec l'ergotamine réside dans l'action sympathicolytique : l'ergobasine n'inhibe pas l'effet de l'adrénaline sur l'utérus de lapin, la pression artérielle ou les organes (rein, intestin) « in situ ».

Divers auteurs ont abouti aux mêmes conclusions que Rothlin. Davis, Adair, Chen et Swanson (69) constatent la puissante action ocytotique de ce corps et son effet très faible sur l'action de l'adrénaline. D'après ces auteurs, cet alcaloïde exerce une action stimulante sur les terminaisons sympathiques.

Signalons que l'isomère dextrogyre : ergométrinine, se montre beaucoup moins actif que l'isomère lévogyre (70).

ERGOSINE. — D'après Rothlin (71), l'action sur l'utérus rapproche cet alcaloïde de l'ergobasine-ergotamine.

L'action sympathicolytique rapproche cet alcaloïde de l'ergotamine-ergotoxine.

L'isomère dextrogyre est moins actif.

ERGOCRISTINE. — Trois à quatre fois moins active sur l'utérus que le groupe ergobasine-ergotamine-ergosine.

Au point de vue sympathicolytique, peu de différence avec l'ergotamine-ergotoxine-ergosine.

L'ergocristinine est nettement moins active.

ERGOCLAVINE ET SENSIBAMINE. — D'après H. Kreitmair (72), A. Vartiainen (73), R. Roessler et K. Unna (74), ces alcaloïdes possè-

(69) DAVIS, ADAIR, CHEN et SWANSON. — « Action pharmacologique de l'ergotocine, un nouveau principe de l'ergot ». *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1935, 54, pp. 398-407. Résumé des *B. S. P.*, 1938, p. 46.

(70) HAMET (Raymond). — *C. R. Soc Biol.*, 1935, 120, p. 1208.

(71) ROTHLIN. — Conférence au Congrès des gynécologues allemands. Berlin, Octobre 1937.

(72) KREITMAIR (H.). — *Arch. f. Exp. pathol. u pharmakol.*, 1934, t. 176, p. 171.

(73) VARTIAINEN (A.). — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1936, 54, pp. 259-264, résumé dans *B. S. P.*, 1938, p. 45.

(74) ROESSLER et UNNA. — « Pharmacologie d'un nouvel alcaloïde de l'ergot de seigle: la sensibilamine. *Arch Exp. Path. u Pharm.*, 1936, 179, pp. 115-126., résumé dans *B. S. P.*, 1938.

dent des activités à peu près identiques à celles de l'ergotamine-ergotoxine, tant au point de vue qualitatif que quantitatif.

Pour Rothlin (75), au contraire, l'ergoclavine serait, sur l'utérus, trois à quatre fois moins active que l'ergotamine ; la sensibilamine aurait une activité intermédiaire.

Du point de vue de l'action sympathicolitique, sensibilamine et ergoclavine auraient une action intermédiaire entre celle du groupe ergotamine-ergotoxine-ergosine-ergocristine et celle des isomères dextrogyres de ces derniers alcaloïdes (ces isomères étant de trois à dix fois moins actifs que les levogyres). Cette activité intermédiaire s'expliquerait par le fait qu'ergoclavine et sensibilamine sont des combinaisons moléculaires de divers alcaloïdes (voir page 24).

ETUDE COMPARATIVE DES ALCALOÏDES DE L'ERGOT

Voici les résultats de l'étude comparative effectuée par Rothlin (76), des principes actifs de l'ergot (77) :

Tableau comparatif de l'activité et de la toxicité des alcaloïdes du seigle ergoté

	Activité (Lapin)			Toxicité (Lapin) Injection I. V.	
	Utérus in situ Augmentation du tonus rythme Ergotamine = 1	Inhibition de l'adrénaline sur l'utérus isolé Ergotamine = 1	Hyperthermie Ergotamine = 1	En millig/kg	En γ mol/kg
Indoléthylamine .	—	< 1/400	—	—	—
Acide lysergique .	< 1/20	< 1/200 ?	0.5	—	—
Ergine	< 1/20	< 1/400	2	0.5	9.30
Ergobasine	2	< 1/400	2	6	18.48
Ergotamine	1	1	1	3	5.16
Ergotaminine	—	1/5 — 1/6	—	—	—
Ergotoxine	1/2	1	2—3	1.5	2.46
Ergotinine	—	1/100	—	—	—
Sensibilamine	3/4	1/2	1.5	2.5—3	4.27—5.16
Ergoclavine	1/2	1/2	2—3	1.5	2.68

(75) ROTHLIN. — Loc. cit.

(76) ROTHLIN. — *Arch. Exp. Path.*, 1936, 181, p. 154.

(77) in STOLL (Arthur). — Loc. Cit.

Telles sont, brièvement décrites, les principales activités pharmaco-dynamiques des alcaloïdes du seigle ergoté.

Mais l'ergot contient encore d'autres bases importantes.

2° Les amines

On peut les ranger en deux classes :

1° Les vaso-constricteurs : tyramine (p. oxyphényléthylamine) et isoamylamine.

2° Les vaso-dilatateurs : histamine, choline et acétylcholine.

TYRAMINE. — Son activité pharmaco-dynamique rapproche ce corps de l'adrénaline avec laquelle, d'ailleurs, elle possède une parenté chimique. C'est un excitant des extrémités nerveuses orthosympathiques. Plus stable que l'adrénaline, son action se manifeste même par la voie orale ou sous-cutanée. L'élévation de la pression sanguine qu'elle provoque est moins intense, mais plus durable que celle de l'adrénaline. Si on injecte successivement des doses égales de tyramine, l'hypertension provoquée par chaque injection est de plus en plus faible, et il arrive un moment où on produit l'hypotension, ce qui constitue une différence avec l'adrénaline.

La tyramine provoque la vaso-constriction artérielle et le rétrécissement des bronchioles, ainsi que la diminution des mouvements automatiques de l'intestin et les contractions de l'utérus gravide.

Donc, dans l'ensemble, action qui s'ajoute à celle des alcaloïdes de l'ergot.

ISOAMYLAMINE. — Cette base possède une action analogue à la précédente, qui la rapproche de l'adrénaline avec, toutefois, une activité bien inférieure à celle de ce dernier corps.

L'HISTAMINE. — Cette substance est généralement classée parmi les médicaments vaso-dilatateurs.

Elle est en partie la cause des effets produits par les extraits d'ergot.

Sur l'utérus « in situ » de cobaye vierge et de chatte non gravide, elle provoque des contractions.

Elle augmente notablement le tonus et les contractions de l'utérus isolé de chatte, de cobaye et de lapine.

Contrairement à celle des alcaloïdes de l'ergot, l'action utérine de l'histamine est peu durable.

Elle provoque le spasme des bronchioles, possède une action stimulante sur l'intestin, différente en intensité, suivant les animaux.

En injection intra-musculaire, elle excite la sécrétion des sucs gastrique et pancréatique, ainsi que de la salive.

Sur l'appareil circulatoire, l'histamine produit chez un grand nombre d'espèces animales une chute marquée de la pression artérielle de courte durée ou persistante, suivant les doses.

Cette hypotension est d'origine vasculaire. Elle serait due au relâchement du tonus des capillaires.

Sur le cœur, l'histamine provoque un léger ralentissement.

Les vaisseaux pulmonaires sont constrictés.

CHOLINE ET ACÉTYLCHOLINE. — La choline est classée, pharmacodynamiquement, parmi les para-sympathomimétiques avec la pilocarpine et l'ésérine.

Au point de vue pharmacodynamique, ce qui est essentiel, c'est que la choline, et ses esters surtout, amènent généralement une chute marquée de la pression artérielle due à la dépression du centre vaso-moteur et du cœur, ainsi qu'à la vaso-dilatation périphérique.

La choline et ses esters accroissent beaucoup le tonus de l'intestin et les mouvements automatiques de cet organe isolé. En solution de très faible concentration, elle excite l'utérus du cobaye.

Cependant, bien que la choline et ses esters soient doués de propriétés pharmacodynamiques puissantes, puisque ces composés agissent par voie intra-veineuse ou sur les organes isolés à des concentrations extrêmement faibles, il est peu probable que cette action puisse se retrouver avec la même intensité dans le complexe ergot de seigle, car choline et acétylcholine sont assez labiles.

3° Action de l'ergot de seigle

Edgar Zunz range l'ergot parmi les vaso-constricteurs emménagogues agissant directement sur les fibres lisses (78).

Toutefois, l'action de la drogue varie selon les proportions relatives des divers constituants. En général, il y a constriction

(78) ZUNZ (Ed.). — *Eléments de pharmacodynamie spéciale*, 1932, t. I, p. 473.

des artérioles périphériques ; les effets de l'ergotoxine, de l'ergotamine, de l'ergométrine et de la tyramine s'ajoutent et l'emportent sur l'action dilatatrice de l'histamine sur les capillaires.

D'ordinaire, la fréquence des battements cardiaques diminue légèrement, mais leur amplitude s'accroît ; la systole est plus complète, le débit cardiaque devient beaucoup plus considérable.

La pression artérielle générale s'élève. Toutefois, lorsqu'on injecte l'ergot par voie intra-veineuse, on observe souvent, tout d'abord une chute transitoire attribuée à l'histamine et à l'acétylcholine. Injecté par voie sous-cutanée, l'ergot amène de suite la hausse de pression dans la circulation générale.

Cette drogue excite le tonus et les mouvements péristaltiques de l'estomac et des intestins.

Elle augmente les contractions de l'utérus. Si cet organe est gravide, elle peut entraîner l'avortement. S'il est au repos, elle peut provoquer des contractions rythmiques. L'ergot tend à accroître la menstruation dans l'utérus non gravide. C'est donc à la fois un emménagogue et un ocytocique.

Il est d'observation courante que certains extraits d'ergot ne produisent que très imparfaitement les effets de l'ergot total par suite de leur pauvreté en alcaloïdes.

D'où l'intérêt d'une standardisation chimique et physiologique de ces préparations et en particulier la nécessité de vérifier la présence et même d'effectuer le dosage des alcaloïdes.

De nos jours, en effet, et après d'âpres discussions, pharmacologues et thérapeutes sont d'accord pour affirmer généralement que la partie active de l'ergot est la partie alcaloïdique.

Pour Raymond Hamet (79), par exemple, les alcaloïdes sont les vecteurs de l'activité spécifique de la drogue ; les bases aminées ne se forment que par décomposition de l'ergot et en quantité infime. Leur action n'est synergique de celle des alcaloïdes que sur l'utérus.

La même opinion a été, à plusieurs reprises, formulée par A. Stoll et divers autres auteurs. On a même discuté sur le point de savoir si l'activité de l'ergot ne devait pas être rapportée de préférence à tel ou tel alcaloïde.

(79) HAMET (R.). — *Presse médicale*, 11 janvier 1928, 36, p. 35, tiré de *B. S. P.*, 1929, p. 123.

Si on envisage, par exemple, l'activité sur l'utérus, certains auteurs, et en particuliers Sir Henry Dale (80), pensent que c'est l'ergométrine qui représente la partie active de l'ergot, du moins la partie rapidement et énergiquement active, en particulier lors de l'administration d'une préparation d'ergot par voie buccale.

A Stoll (81) pense, au contraire, que cette action utérine n'est que partiellement imputable au nouvel alcaloïde, puisque une grande partie des ergots commerciaux n'en renferment pas.

Ce qui paraît le plus sûr, c'est que ces trois alcaloïdes : ergométrine, ergotamine, ergotoxine sont les trois corps responsables de l'activité spécifique de l'ergot, les autres alcaloïdes étant ou peu actifs ou en faible proportion dans la drogue.

Ces trois corps, et en particulier les deux premiers, ont été largement expérimentés en clinique dans ces dernières années.

Au cours des discussions qui eurent lieu durant le congrès des gynécologues allemands, à Berlin (octobre 1937), la haute activité de ces corps a été particulièrement mise en lumière. Pour Guggisberg (82), le tartrate d'ergotamine (sous forme de gynergène Sandoz) exerce en général une action stimulante sur l'utérus puerpéral : élévation du tonus, augmentation de l'amplitude et de la durée des contractions.

Mais l'élévation de la tonicité est surtout le fait de l'ergobasine (Basergine Sandoz), dont l'action est considérable.

Ce dernier alcaloïde, d'après Antoine (83), possède sur l'ergotamine l'avantage de sa rapidité d'action, mais elle est aussi de plus faible durée.

Il était naturel, ainsi que l'indiquait Stoll en 1936, de penser à associer l'action puissante et rapide de l'ergobasine avec l'action durable et constante de l'ergotamine (*).

Quant à l'ergotamine seule, elle garde toute sa valeur dans le traitement des hypersympathicotonies.

(80) DALE (H.). — *J. Suisse Médical*, 1935, 65, p. 885.

(81) STOLL (A.). — *J. Suisse Médical*, 1935, 65, p. 1077.

(82) GUGGISBERG (H.). — (Direct. de la Maternité Universitaire de Berne). Contributions à l'étude des principes actifs de l'ergot. *Helvet. Med. Acta.*, 4, 13, 1937.

(83) ANTOINE TASSILO. — (Clinique gynécologique Universitaire de Vienne). Sur l'utilisation en clinique du nouvel alcaloïde ergoté : ergobasine (Basergine). *Wien. Klin. Wochenschrift*, n° 26, p. 999, 1937.

(*) Cette association a été réalisée sous le nom de néo-gynergène par les laboratoires Sandoz.

D'un point de vue strictement galénique, il ressort de notre étude pharmaco-dynamique de l'ergot de seigle et de l'aperçu thérapeutique qui lui sert de conclusion, que la préparation ergotée devra s'efforcer de contenir avant tout les alcaloïdes, peut-être même devra-t-elle, au moins dans une certaine mesure, exclure les bases aminées.

De plus, elle devra renfermer les alcaloïdes sous la forme la plus stable possible. Ces conditions sont celles que nous avons cherché à réaliser au cours de nos recherches.

CHAPITRE V

LES EXTRAITS D'ERGOT DE SEIGLE

Depuis fort longtemps, les préparations d'ergot de seigle ont été l'objet d'une attention toute particulière de la part des galénistes.

Au début, il a été sans doute utilisé à l'état de simple poudre, ou de macération, infusion, décoction, etc.

Dès 1832, Viggers prépare un extrait alcoolique qu'il appelle « ergotine », poudre brun rouge, amère, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther.

Toutefois, le Codex de 1837 n'indique aucune préparation d'ergot.

En 1842, Bonjean (84) commence à publier ses recherches sur l'ergot. Il prépare un extrait aqueux qu'il appelle « extrait hémostatique ».

En 1843, l'auteur apporte quelques variantes à la préparation de son extrait, précise le mode opératoire. Il change le nom primitif d'« extrait hémostatique » contre celui d'« ergotine » (85).

Par la suite, la préparation de Bonjean devait être admise avec quelques variantes dans la plupart des pharmacopées.

Voici la technique indiquée par l'auteur pour la préparation de l'ergotine :

J'épuise par l'eau et par déplacement de la poudre de seigle ergoté et je chauffe au bain-marie la dissolution aqueuse. Par action de la chaleur, tantôt cette dissolution se coagule par la présence d'une certaine quantité d'albumine, tantôt elle ne se coagule pas.

Dans le premier cas, on sépare le coagulum par le filtre. On concentre au bain-marie la liqueur filtrée jusqu'à consistance de sirop clair, puis on ajoute un grand excès d'alcool qui précipite toute la matière gommeuse ; on abandonne le mélange au repos jusqu'à ce que toute la gomme se soit précipitée et que la liqueur ait repris sa transparence et sa limpidité, et l'on décante ensuite la liqueur pour la réduire au bain-marie jusqu'à consistance d'extrait mou.

(84) BONJEAN. — Histoire médicale et toxicologique du seigle ergoté. *C. R. Ac. Sc.*, 1842, t. 14, p. 899.

(85) BONJEAN. — Notice sur l'ergotine. *J. P. C.*, 1843, vol. II, p. 107.

Dans le second cas, on amène directement la dissolution aqueuse à un état demi-sirupeux et on la traite par l'alcool, comme je viens de le dire, pour en obtenir l'extrait.

On obtient ainsi un extrait mou, rouge brun, très homogène, d'une odeur agréable de viande rôtie.

Entre temps, plusieurs auteurs préparent des extraits d'ergot, chacun d'eux apportant quelque variante. Entre autres, Soubeyran, Regnaud, Dorvault, Andouard, Deschamps, etc.

En 1854, Calloud père (86) publie une « note sur l'extrait de seigle ergoté dit « Ergotine Bonjean », où il indique quelques modifications à la méthode de ce dernier auteur.

Le Codex de 1866 ne mentionne encore aucune préparation ergotée.

En 1877, Yvon (87) indique le mode de préparation d'un « extrait liquide de seigle ergoté pour injection hypodermique », dont la formule à peine modifiée a été adoptée par le Codex de 1908.

Voici le mode opératoire indiqué par Yvon :

On pulvérise grossièrement le seigle ergoté et on le prive de son huile fixe par un lavage au sulfure de carbone. On fait ensuite sécher à l'air libre et à l'abri de la lumière, jusqu'à disparition totale de l'odeur du dissolvant. On introduit cette poudre dans un appareil à déplacement et on l'épuise à froid par l'eau distillée renfermant quatre millièmes d'acide tartrique. On chauffe ce liquide de façon à coaguler les matières albuminoïdes et on le réduit au bain-marie au tiers de son volume environ, on laisse refroidir et l'on filtre ; on fait alors digérer avec un léger excès de carbonate de chaux récemment précipité, de façon à saturer l'excès d'acide tartrique ; on filtre, on évapore en consistance sirupeuse et l'on précipite par l'alcool à 90°. Après une nouvelle filtration, on décolore par le noir animal lavé ; on filtre encore et l'on évapore de façon à chasser entièrement l'alcool, on reprend une dernière fois par l'eau distillée, et l'on ajoute à cette solution 0 g. 15 d'acide salicylique par 100 g. de seigle et l'on complète avec de l'eau simple ou de l'eau de laurier-cerise, de façon à obtenir un liquide de poids égal à celui du seigle employé. On laisse déposer quelques jours dans un endroit frais et tranquille, et l'on répartit l'extrait dans de petits flacons.

Le liquide ainsi obtenu est d'une belle couleur ambrée et se conserve parfaitement.

Vers 1875-1880, de nombreux auteurs donnent des modes de préparation des extraits d'ergot. En particulier : Lepage (88), Ca-

(86) CALLOUD (père). — Note sur l'extrait de seigle ergoté dit ergotine Bonjean, *J. P. C.*, 1854, vol. I, p. 53.

(87) YVON. — « Sur un extrait liquide de seigle ergoté pour injection hypodermique ». *J. P. C.*, 1877, vol. II, p. 422.

(88) LEPAGE. — « Note relative à la préparation et aux caractères de l'ergotine ». *J. P. C.*, vol. II, 1879, p. 277.

tillon (89), Finzelberg (90) (qui indique la préparation d'une solution destinée aux injections sous-cutanées), Moutard-Martin, Dujardin-Beaumetz, etc.

En 1878, P. Carles (91) étudie quelques ergotines préparées jusqu'à ce jour, et précise certains détails de la préparation de l'ergotine Bonjean.

En 1884, sous le nom de « Solution officinale d'Ergotine », Bonjean (92) indique une préparation d'ergot à laquelle on ajoute de l'eau de laurier-cerise pour sa conservation, ainsi que l'indiquait déjà Yvon en 1877. Le Codex devait tenir compte de l'observation de ces auteurs.

La même année (1884), l'« extrait de seigle ergoté » ou « ergotine », est introduit au Codex (93). Le mode opératoire est très voisin de celui indiqué par Bonjean en 1843.

En 1894, Keller (94) donne à son tour un mode de préparation de l'extrait d'ergot. Celui-ci est traité non par l'eau, mais par l'alcool, seul capable de dissoudre les alcaloïdes, d'après l'auteur. De plus, ce dernier propose une méthode à l'acide picrique capable de déceler les alcaloïdes (ou du moins la cornutine) à l'état de picrate.

Ainsi, à la fin du XIX^{me} siècle, on discute encore sur le mode opératoire à suivre pour préparer un bon extrait d'ergot de seigle.

L'expérience nous a effectivement montré que c'est là chose difficile, et l'on verra qu'il n'est pas aisé d'obtenir un extrait renfermant véritablement tous les alcaloïdes de la drogue et dans un état qui leur permettrait de résister un temps suffisamment long.

Le Codex de 1908 (95) fixe une nouvelle préparation de l'ergotine, ou extrait d'ergot de seigle, préparation inspirée de celle de 1884, qui est seulement précisée.

C'est ainsi que la quantité d'alcool à 95° à ajouter pour 1000 g. d'ergot est fixée à 500 g.

De plus, le Codex adopte un « extrait fluide d'ergot de seigle », dont la préparation est à peu près celle indiquée par Yvon en 1877.

(89) CATILLON. — « De la préparation de l'extrait de seigle ergoté dit ergotine de Bonjean ». *J. P. C.*, vol. II, 1879, p. 313.

(90) Solution d'ergotine Finzelberg. *J. P. C.*, vol. II, 1880, p. 150.

(91) CARLES. — « Ergot de seigle et ergotine ». *J. P. C.*, vol. II, 1878, p. 145.

(92) BONJEAN. — « Solution officinale d'ergotine ». *J. P. C.*, 1884, vol. I, p. 412.

(93) *Codex*, 1884, p. 422.

(94) KELLER. — « Préparation et essai de l'extrait de seigle ergoté ». *J. P. C.*, vol. II, 1894, p. 70, (traduit et résumé de *Pharmac. Zeitung*, XXXIX, p. 379, 1894).

(95) *Codex* de 1908, p. 266.

Depuis lors, malgré l'introduction dans l'arsenal thérapeutique de solutions titrées d'alcaloïdes spécifiques, la préparation galénique n'a pas perdu ses droits et en tous cas cherche à les conserver. Presque toutes les pharmacopées donnent des techniques de préparation d'extraits d'ergot.

Le Codex de 1937 mentionne encore l'ergotine et l'extrait fluide d'ergot de seigle (96).

Pour la préparation de ces deux extraits, le nouveau Codex opère sur de l'ergot préalablement dégraissé par lixiviation à l'éther de pétrole, alors que les vieux Codex, de peur d'entraîner une partie des principes actifs, utilisaient la drogue non dégraissée.

De plus, le récent Codex applique à l'ergotine le nouveau mode opératoire qu'il a institué, de façon générale, dans la préparation des extraits : l'évaporation finale à consistance d'extrait mou a lieu à une température inférieure à 50° et sous pression réduite. On ne pourrait que se féliciter de cette innovation qui supprime l'action de la chaleur, si l'évaporation la plus longue — celle qui a lieu en cours de préparation et qui permet l'élimination de quatre litres d'eau environ — n'avait lieu au bain-marie à 100°. Les précautions prises in extremis apparaissent de ce fait illusoires. En effet, l'évaporation au bain-marie des solutions extractives fait diminuer de plus en plus le titre en ergotinine (97).

De plus, ces extraits perdent de leur teneur en alcaloïdes durant leur conservation (la moitié en six mois, d'après Dettel, Van Itallie, etc., pour l'extrait fluide, les deux tiers pour l'ergotine, d'après Wokes, Crocker, Elphich (1931).

C'est pourquoi nous avons cherché à préparer de nouveaux extraits qui ne présenteraient pas ces inconvénients. Nous avons pensé à faire des épuisements de la drogue à l'aide de solutions présentant des acidités diverses.

En particulier, nous pensions que des solvants acides favoriseraient l'extraction de corps actifs et la conservation des extraits, ainsi que l'indiquaient déjà en 1932 Gatty-Kostyal et Derlatka (98), de même que C. Powell, Schulze et E. Swanson (99).

(96) *Codex* de 1937, pp. 365-366.

(97) ASTRUC. — *Traité de pharmacie galénique*, 1935, t. 2, p. 944.

(98) GATTY-KOSTYAL et DERLATKA (P.). — *Wiad. Farm.*, 1932, n° 8-11, résumé dans *J. P. C.*, 1932, t. XVI, p. 250.

(99) POWELL (Clarence), SCHULZE et SWANSON (E.). — *J. of am. pharm. Assoc.*, octobre 1932, 21, n° 10, pp. 1003-1006, résumé dans *B. S. P.*, 1933, p. 381.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

PREPARATION D'EXTRAITS TAMPONNES

A partir d'un même lot d'ergot de provenance espagnole, nous avons préparé tous nos extraits. Nous avons commencé par la préparation de l'extrait fluide du Codex, qui devait par la suite nous servir de terme de comparaison. Toutefois, nous avons supprimé dans cet extrait l'eau distillée de laurier-cerise, afin que celle-ci n'intervienne pas dans l'étude pharmaco-dynamique.

Puis, nous avons préparé six extraits à l'aide de solutions extractives tamponnées à divers pH.

Pour tamponner nos solutions, nous avons utilisé le mélange d'acide citrique pur cristallisé en solution $\frac{M}{10}$ et de phosphate disodique cristallisé en solution $\frac{M}{5}$. Nous avons préparé par mélange de ces solutions en proportions déterminées, ou mieux, par pesée des sels cristallisés, six solutions tamponnées aux pH suivants : 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Comme on le voit, les quatre premières solutions possèdent des acidités décroissantes, la cinquième est neutre, la sixième est alcaline.

Les pH ont été vérifiés à l'aide du comparateur de Hellige.

Si nous avons utilisé surtout des solutions extractives acides, c'est parce que ce que nous désirions extraire de la drogue, c'étaient les principes alcalins, les alcaloïdes en particulier.

Nous avons préparé nos extraits par lixiviation, nous inspirant de la méthode utilisée par le Codex dans la préparation de l'extrait d'ergot de seigle. Nous conformant à la doctrine des anciennes pharmacopées, nous n'avons pas dégraissé l'ergot afin de ne pas risquer d'entraîner des principes actifs.

MODE OPÉRATOIRE.

1000 g. d'ergot broyé au moulin sont placés dans un percolateur avec une quantité suffisante de liquide extractif pour recouvrir la drogue. Après douze heures de contact, on laisse le liquide s'écouler en se conformant aux règles générales de la lixiviation (100).

La quantité de liquide utilisé est de 5000 g. Les liqueurs rassemblées et agitées, afin d'avoir un mélange homogène, sont placées dans des récipients présentant une large surface et évaporées dans le vide en présence d'acide sulfurique, à une température ne dépassant pas 50°.

Cette méthode, qui a donné dans certains cas (101) des extraits secs et pulvérisables, ne permet pas, dans le cas de l'ergot, d'arriver à ce stade. En effet, les extraits obtenus sont hygroscopiques et nous avons pris la précaution de les conserver dans des vases en pyrex, parfaitement bouchés.

Description des extraits. Caractères organoleptiques

Tous présentent une coloration brun foncé, une odeur agréable qui rappelle un peu celle de la viande rôtie. Tous sont solubles dans l'eau en donnant cependant des solutions légèrement troubles. Nous les désignerons dorénavant sous les noms d'extrait pH 3, extrait pH 4, extrait pH 5, etc.

Leur consistance dépend du pH de la solution extractive. C'est ainsi que :

L'extrait pH 3 est mou et colle aux doigts ;

L'extrait pH 4 est le seul que nous ayons obtenu sec et pulvérulent ;

L'extrait pH 5 est ferme ;

L'extrait pH 6 est très mou ;

L'extrait pH 7 est ferme ;

L'extrait pH 8 est très mou.

Le rendement varie peu avec la solution extractive. Il est, en moyenne, d'environ 300 g. pour 1.000 g. de drogue mise en œuvre (*).

(100). *Codex*, 6^{me} édition, t. II, p. 545

(101) VIGNOLI. — « Etude pharmacologique de l'extrait fluide d'*Hydrastis* ». Thèse de pharmacien supérieur, Montpellier, 1940.

(*) Il s'agit là d'un rendement brut, les sels tampons dissous dans l'extractif devant être déduits en bonne règle.

CHAPITRE II

ETUDE CHIMIQUE DES EXTRAITS

Détermination de l'humidité : extrait sec

Nous avons d'abord entrepris de doser l'humidité de nos extraits. Pour cela, la technique que nous avons utilisée est la suivante : dans les capsules de quartz, préalablement desséchées à l'étuve à 100°, refroidies à l'exsiccateur et tarées, nous avons pesé quatre grammes de nos extraits.

Pour l'extrait fluide du Codex, nous avons opéré sur 20 g.

Puis, nous avons porté les capsules à l'étuve à 100°, où nous les avons laissées 24 heures. Au bout de ce temps, la dessiccation peut être considérée comme complète. On porte les capsules dans un exsiccateur à vide, on laisse refroidir et l'on pèse.

Voici les résultats obtenus exprimés :

1) En grammes d'extrait sec obtenu pour 100 g. d'extrait d'ergot ;

2) En grammes d'humidité pour 100 g. d'extrait d'ergot.

Extraits	Poids en grammes d'extrait sec à 100° pour 100 grammes d'extrait d'ergot	Humidité en grammes pour 100 grammes d'extrait d'ergot
pH = 3	83,00	17,00
pH = 4	87,22	12,18
pH = 5	84,85	15,15
pH = 6	79,50	20,50
pH = 7	83,30	16,70
pH = 8	81,55	18,45
Extrait fluide Codex ...	8,76	91,24

Comme on le voit, ce sont les extraits pH 4 et pH 5 qui sont les plus secs.

Les extraits secs, ainsi obtenus, sont très hygroscopiques.

Nous avons déterminé quels étaient les poids d'humidité reprise par l'extrait desséché à 100° et exprimés en g. (pour 100 g. d'extrait primitif) après des intervalles de temps donnés.

Voici quelques résultats :

Extrait	Poids en grammes d'humidité récupérée (pour 100 g. d'extrait primitif)	
	Après 3 heures	Après 24 heures
pH = 3	1,00	6,00
pH = 4	0,75	6,25
pH = 5	0,80	7,00
pH = 6	1,25	9,65
pH = 7	1,40	8,15
pH = 8	1,20	7,00

On voit que les extraits pH 4 et pH 5, qui sont les plus secs, paraissent être aussi ceux qui récupèrent le moins vite l'humidité.

Détermination des cendres sulfuriques

Le résidu de détermination de l'humidité (extrait sec) peut servir à l'obtention des cendres.

Nous n'avons pas utilisé la calcination directe à cause des pertes que l'on observe souvent dans cette façon d'opérer, en particulier par volatilisation des chlorures.

Nous avons donc déterminé les cendres sulfuriques.

Pour cela, l'extrait sec est traité par 1 cm³ de SO⁴ H² concentré. On laisse en contact une heure, afin que la masse s'imprègne d'acide. Au bout de ce temps, on triture avec un agitateur en verre. Puis, on porte au bain de sable jusqu'à cessation des vapeurs blanches de SO³.

A ce moment, on porte au four et l'on calcine d'abord doucement, puis plus fortement, jusqu'à disparition complète du charbon.

Après refroidissement dans un exsiccateur à vide sulfurique, on pèse le résidu.

Voici les résultats rapportés à 100 g. d'extrait :

Extraits	Fluide Codex	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6	pH 7	pH 8
Cendres en grammes pour cent	0,62	20,90	26,50	29,50	28,25	35,22	33,62

De ce tableau, il ressort que nos extraits sont beaucoup plus riches en substances minérales que l'extrait fluide du Codex, et ceci pour trois raisons :

1° La plus importante est que les solutions extractives qui nous ont servi à préparer nos extraits étaient, on se le rappelle, tamponnées à l'aide d'un mélange d'acide citrique et de phosphate disodique ; ce dernier n'est pas détruit par la calcination, ce qui explique que les extraits pH 7 et pH 8 soient les plus riches en cendres, puisque les tampons correspondants sont les plus riches en phosphate.

2° L'extrait fluide du Codex représente une préparation d'ergot plus diluée, puisque 1.000 g. de drogue correspondent à 1.000 g. d'extrait, alors que pour nos extraits, comme on l'a vu, 1.000 g. de drogue donnent environ 300 g. d'extrait.

3° Dans la préparation de l'extrait fluide, on précipite quelques substances minérales au moment de l'addition d'alcool à 95°.

Pour conclure, ces dosages de cendres sulfuriques n'offrent que peu d'intérêt, puisque les variations proviennent surtout des quantités de phosphate entrant dans la composition des solutions tamponnées.

Détermination de l'azote total

A. — DANS L'EXTRAIT.

Nous avons pensé qu'avant tout dosage chimique ou biologique, il pourrait être intéressant de déterminer l'azote total. Les variations de cet azote traduiraient, pensions-nous, les variations du groupe amine-alcaloïde.

L'azote total a été dosé par microkjeldhal.

On fait une solution au 1/50 d'extrait d'ergot et on opère sur 2 cm³ de dilution, ce qui correspond à 4 centigrammes d'extrait.

Pour l'extrait fluide du Codex, nous avons opéré sur 2 cm³ de solution au 1/10.

Le catalyseur que nous avons utilisé pour nos minéralisations est le mélange : sélénite de Hg, bisulfate de K, ou encore SO⁴ cu + SO⁴ KH.

La minéralisation doit être poursuivie plusieurs heures après décoloration complète ; en moyenne, nous avons minéralisé durant 8 à 9 heures.

A ce moment seulement, les résultats obtenus ont été constants.

L'azote ammoniacal a été dosé à l'aide de l'appareil de Parnas et Wagner.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Extraits	Poids d'azote total exprimé en milligrammes pour 1 gramme d'extrait
Fluide Codex	6 milligrammes
pH 3	42,5 »
pH 4	38,6 »
pH 5	40,25 »
pH 6	37,25 »
pH 7	42,50 »
pH 8	36,50 »

On remarque : 1° Que nos extraits sont, en moyenne, 6 à 7 fois plus riches en azote que l'extrait fluide du Codex.

2° Que la richesse en azote ne paraît aucunement une fonction du pH. Ce sont les extraits pH 3 et pH 7 qui sont les plus riches en azote.

B. — DANS LE MARC.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de doser également l'azote total dans les marcs. Ceci pourrait peut-être nous donner une idée du degré d'épuisement de la drogue.

Voici les résultats obtenus :

Poudre ou marcs	Poids d'azote total dans les marcs exprimé en milligrammes d'azote par gramme de marc
Poudre d'ergot dégraissée	29,2
Marc de l'extrait fluide Codex	15
pH 3	18,5
pH 4	18,2
pH 5	17,5
pH 6	18,3
pH 7	15
pH 8	16,75

Ainsi l'azote total dans les marcs est assez peu variable. Toutefois, le marc de l'extrait fluide Codex et le marc pH 7 se distinguent par leur pauvreté en azote total. *Il semble donc que l'extraction, par un solvant neutre ou à peu près, soit la plus favorable à l'entraînement de l'azote. Il semble aussi, comme nous le verrons plus loin, qu'il s'agisse surtout de l'azote aminé.*

Dosage des bases aminées

La bibliographie nous apprend que la plupart des auteurs sont d'accord pour affirmer que c'est à ces bases que les extraits d'ergot doivent généralement leur activité. D'où l'utilité de leur dosage.

La technique que nous avons utilisée est celle de Goris et Liot (102). Nous l'avons appliquée aux extraits comme à la poudre.

Cette technique est la suivante :

5 grammes d'extrait sont triturés au mortier avec 20 g. de carbonate de chaux, de façon à faire une poudre que l'on passe au tamis de crin. Cette poudre est alors introduite dans un ballon et l'on y ajoute 300 cm³ d'acétone anhydre. On pèse le tout, puis on chauffe au bain-marie le ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, on ramène s'il y a lieu au poids initial par addition d'acétone et on prélève 250 cm³ de liqueur acétonique que l'on distille au bain-marie.

(102) GORIS (A.) et LIOT (A.). — *B. S. P.*, 1924, n° 7, p. 388.

La distillation est arrêtée lorsqu'il reste encore dans le ballon de 10 à 20 cm³ de liquide que l'on transvase dans une petite capsule de verre. On termine l'évaporation au bain-marie d'abord, puis dans le vide sulfurique, de façon à obtenir un résidu privé d'eau. On le dissout alors dans 10 à 15 cm³ d'alcool absolu et on ajoute 5 cm³ d'une solution saturée, fraîchement préparée d'acide oxalique dans l'alcool absolu. On bouche et on abandonne au repos douze heures.

Les sels ammoniacaux entraînés par l'acétone précipitent à l'état d'oxalate d'ammoniaque, pratiquement insoluble dans l'alcool absolu. La solution est filtrée, le liquide alcoolique est alors évaporé complètement dans le vide sulfurique.

Le résidu est ensuite dissous dans l'acide lactique au cinquième, puis précipité par l'acide silicotungstique à 20 %.

Le précipité recueilli sur un filtre sans cendres est lavé à l'acide lactique jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus de louche avec une solution de chlorhydrate de quinine à 2 %.

Après dessiccation, on calcine et on pèse le résidu de $\text{SiO}_2 \cdot 2\text{Tuo}^3$.

En quelle amine exprimer le précipité de silicotungstate obtenu par cette méthode ?

Les auteurs indiquent qu'à leur avis, le mieux est encore de se contenter d'évaluer ces amines par le poids de $\text{SiO}_2 \cdot 2\text{Tuo}^3$ obtenu à partir des divers extraits.

La méthode fournit généralement de bonnes indications.

Il faut observer cependant qu'elle est loin d'être à l'abri de la critique.

Toutes les amines sont-elles précipitées dans ces conditions par l'acide silicotungstique ? Et n'y a-t-il que les amines qui soient précipitées ? Nous en doutons fortement, car le résidu est très impur et très coloré.

Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence le fait que la méthode est inapplicable sans modifications, si l'on a affaire à un extrait riche en alcaloïdes, car le procédé titre ces derniers au moins en partie, et il nous a paru indispensable de le modifier.

Modifications à la technique de Goris et Liot

Elles se fondent sur l'expérimentation suivante :

Les alcaloïdes totaux d'une certaine quantité de poudre d'ergot dégraissée ont été extraits par la méthode de la pharmacopée britannique (Voir plus loin).

La solution tartrique d'alcaloïdes ainsi obtenue et contenant 0 g. 024 d'alcaloïdes exprimés en tartrate d'ergotamine (dosage effectué par la méthode colorimétrique) est évaporée à une température inférieure à 40°. Le résidu repris par 10 g. de carbonate de chaux est traité suivant la technique de Goris et Liot.

Après calcination, on obtient un poids de $\text{Sio}^2 \text{Tuo}^3$, équivalent à 0 g. 008, soit un tiers du poids d'alcaloïdes mis en œuvre.

En première approximation, on peut donc conclure que les alcaloïdes de l'ergot (contenu dans les extraits, par exemple) donnent dans un dosage suivant Goris et Liot une quantité de $\text{Sio}^2 \text{Tuo}^3$ égale au tiers de leur propre poids, quantité dont il devra être tenu compte pour une estimation exacte des amines.

C'est ainsi que pour un extrait renfermant 0 g. 600 % d'alcaloïdes (exprimés en tartrate d'ergotamine) et titrant 0 g. 400 % d'amines (exprimées en $\text{Sio}^2 \text{Tuo}^3$) le pourcentage exact d'amines sera de :

$$0,400 - \frac{0,600}{3} = 0,200 \%$$

Tenant compte des corrections énoncées, le tableau suivant exprime en grammes le poids de $\text{Sio}^2 \text{Tuo}^3$ (correspondant aux amines) pour 100 grammes d'extrait ou de poudre.

Extrait ou poudre	Amines exprimées en grammes de $\text{Sio}^2 \text{Tuo}^3$ pour 100 grammes
Poudre d'ergot	0 g. 200
Extrait fluide Codex	0 g. 220
Extrait pH 3	0 g. 750
Extrait pH 4	0 g. 400
Extrait pH 5	0 g. 300
Extrait pH 6	0 g. 900
Extrait pH 7	1 g. 000
Extrait pH 8	0 g. 750

Ce tableau nous montre :

1° *Que les extraits les plus riches en amines sont les extraits pH 6 et 7. Cependant, l'extrait pH 3 possède une quantité notable de bases aminées, de même que l'extrait pH 8.*

Nous avons déjà dit plus haut que l'extraction en milieu neutre nous paraissait favorable à l'entraînement des amines. Nous en voyons ici une confirmation.

2° *Compte tenu des rendements en extraits, ceux-ci nous apparaissent plus riches en amines que la drogue mise en œuvre. Cela est peut-être dû à un phénomène déjà bien souvent signalé : la transformation des alcaloïdes de l'ergot en amines dans les préparations conservées.*

DOSAGES CHIMIQUES DES ALCALOÏDES TOTAUX

Avant de procéder aux dosages des alcaloïdes, il importe de s'assurer de leur présence. A cet effet, nous avons utilisé la réaction colorée de Keller, indiquée par la Pharmacopée Suisse (103).

La réaction de Keller est la suivante :

2 g. d'extrait sont dissous dans 5 g. d'eau et additionnés de deux gouttes d'ammoniaque. On épuise avec 10 cm³ d'éther que l'on sépare et laisse évaporer. Le résidu est dissous dans 2 cm³ d'acide acétique additionné d'une goutte de Fe² cl⁶ dilué au 1/50 et versé dans un tube à essais.

On fait arriver sous cette solution au moyen d'une pipette effilée de l'acide sulfurique pur. Au bout d'un temps parfois assez long, il se forme à la zone de contact des deux acides une coloration bleue, un peu violacée, qui persiste plusieurs jours et diffuse peu à peu dans toute la couche acétique. Cette réaction est excessivement sensible.

Tellement sensible, en effet, qu'elle s'est montrée positive avec tous nos extraits, contrairement à la réaction colorée de la Pharmacopée Britannique ; réaction dont il est question plus loin.

A moins que, ainsi que l'indique Freudweiller (104) dans un travail très documenté, paru en 1932, cette réaction ne soit positive pour des produits non alcaloïdiques.

Signalons par ailleurs qu'elle peut être négative ou, plus exactement, masquée, pour une préparation contenant des alcaloïdes. C'est la raison pour laquelle Derlatka et Gathy Kostyal (105) recommandent d'écarter les impuretés masquant la réaction en faisant passer les alcaloïdes de l'éther dans de l'acide chlorhydrique dilué (Hcl à 0,5 %), puis en les faisant repasser de nouveau dans l'éther.

(103) *Pharmacopea Helvetica*, 4^{me} édition, p. 426. La *Pharmacopée Helvétique*, 5^{me} édition, p. 831, utilise cette réaction pour la détermination quantitative approximative de la valeur de l'ergot.

(104) FREUDWEILLER. — « L'ergot de seigle, ses principes actifs et leurs dosages ». *Thèse de Doct. en pharmacie*, 1932, p. 37.

(105) DERLATKA et GATHY KOSTYAL. — « La détermination de la valeur thérapeutique de l'ergot de seigle et de son extrait d'après la pharmacopée allemande ». *D. A. B. VI.* résumé dans *B. S. P.*, 1929, p. 471.

DOSAGE

I. — Méthodes pondérales

Plusieurs méthodes de dosage gravimétrique s'offraient à nous :

1° LE PROCÉDÉ DE KELLER-FROMME, dont le principe est le suivant :

Les alcaloïdes sont extraits à l'éther en présence de magnésie. Après purification, les extractions éthérées sont évaporées et le résidu est pesé.

Ce procédé offre des inconvénients, et en particulier le résidu final n'est jamais parfaitement pur, et la quantité d'alcaloïdes étant très faible dans les préparations d'ergot, ce résidu est forcément très faible.

2° MÉTHODE DE FORST : Elle est très longue et exige une quantité considérable de drogue (250 g.).

3° Nous avons utilisé la méthode proposée par Goris et Liot (106). Nous l'avons légèrement modifiée pour plus de commodité.

A) *Dosage des alcaloïdes dans la poudre d'ergot.*

La technique est la suivante :

On prend 20 g. de poudre dégraissée à l'éther de pétrole (nous avons utilisé le sulfure de carbone) qui est introduite dans un flacon avec un mélange de 10 g. d'eau et de 5 g. d'alcool absolu. On mélange intimement par agitation. On laisse en contact une nuit, pour que le liquide imprègne complètement la poudre.

Le lendemain, on ajoute 10 cm³ de Co³ Na² à 25 %, 140 cm³ d'un mélange éther-chloroforme (éther 105 cm³, chloroforme Q. S. P. 140 cm³).

On agite fréquemment pendant deux heures. On prélève alors 112 cm³ de liqueur éthéro-chloroformique (soit les 4/5) que l'on filtre rapidement sur un entonnoir garni d'un tampon de coton hydrophile.

On épuise la liqueur éthéro-chloroformique par l'acide lactique au 1/5 employé à quatre ou cinq reprises et en s'assurant que la dernière liqueur d'épuisement ne donne plus de louche par l'acide silicotungstique après évaporation de l'éther (en pratique l'épuisement a été chaque fois complet en utilisant 30 cm³ d'acide lactique dilué en quatre fois, soit 10 cm³ + 10 cm³ + 5 cm³ + 5 cm³).

(106) GORIS et LIOT. — « Sur une méthode d'appréciation de la valeur thérapeutique de l'extrait d'ergot de seigle », loc. cit. B. S. P., 1924. n° 7, p. 379.

Les liqueurs acides réunies sont chauffées pour chasser l'éther : on opère au bain-marie à 60°. On refroidit et on ajoute 2 cm³ d'acide silicotungstique à 20 %. Après un repos de cinq à six heures, le précipité est recueilli sur un filtre sans cendres, lavé avec de l'eau lactique au 1/5 jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par une solution de chlorhydrate de quinine à 20%.

Ce précipité est séché, calciné et pesé. Le coefficient par lequel il faut multiplier le poids de SiO_2 Tuo^3 pour avoir le poids d'alcaloïde exprimé en ergotinine a été trouvé expérimentalement par les auteurs égal à 0,749.

Par cette méthode, nous avons trouvé que la teneur en alcaloïdes totaux pour 100 g. de notre poudre d'ergot dégraissée était de 0 g. 260 (moyenne de plusieurs dosages).

B) *Dosage des alcaloïdes dans les extraits.*

Comme l'ont reconnu Goris et Liot, les extraits sont, en général, beaucoup moins riches en alcaloïdes spécifiques que la poudre qui sert à les préparer. Aussi la sensibilité de la méthode devient-elle souvent insuffisante. L'acide silicotungstique, ici, ne donne pas de précipité, mais seulement une opalescence très nette, le silicotungstate restant en suspension colloïdale.

Nous avons pensé que l'intensité du trouble produit était peut-être proportionnelle à la teneur en alcaloïdes, ce qui pourrait donner lieu à un dosage néphélométrique, au besoin en utilisant un colloïde protecteur. Nos recherches continuent dans ce sens.

II. — Méthode colorimétrique

La méthode colorimétrique que nous avons adoptée est celle de la pharmacopée britannique (107).

1° *Dosage des alcaloïdes dans la poudre d'ergot* (108).

Traitez 12 g. de poudre n° 60 par percolation avec du pétrole léger froid (P. E. 40 à 50°) jusqu'à ce qu'elle soit complètement dégraissée.

Séchez la drogue Jégraissée à une température n'excédant pas 40°. Placez-la dans un récipient fermant hermétiquement et ajoutez 120 cm³ d'éther anesthésique. Laissez dix minutes en contact.

Ajoutez 0 g. 50 de magnésie légère en suspension dans 20 cm³ d'eau. Agitez le mélange de temps en temps pendant 30 minutes.

(107) *Pharmacopée britannique*, 1932, p. 151 et suivantes. La pharmacopée britannique a adopté la méthode de l'américain Maurice Smith, qui a lui-même utilisé la réaction colorée indiquée par Van Urk. *Pharm. Weekblad*, n° 5, 2 février 1929, p. 101.

(108) D'après la pharmacopée britannique, 1932, l'ergot ne doit pas contenir plus de 2 % de matières organiques étrangères et pas moins de 0,05 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en ergotoxine.

Ajoutez 1 g. 50 de gomme adragante. Agitez vigoureusement et filtrez à travers un tampon de coton de laine (109).

Transférez 100 cm³ de la solution éthérée représentant 10 g. d'ergot dans une ampoule à décantation. Agitez avec quatre fois 10 cm³ d'acide tartrique à 1 %.

Décantez et mélangez les liquides aqueux. Transférez-les dans une capsule en porcelaine, Evaporez l'éther dissous à une douce chaleur sous un courant d'air. Ajoutez une quantité suffisante d'eau pour avoir 40 cm³ ou tout autre volume convenable.

Mélangez dans un tube à essais 1 cm³ de cette liqueur avec 2 cm³ de solution de diméthylaminobenzaldehyde et placez le tube au bain-marie jusqu'à ce que la température atteigne 45°. Retirez le tube du bain-marie et exposez-le à une vive lumière pendant une période variant de dix minutes à deux heures, selon l'intensité lumineuse, jusqu'à ce que la coloration bleu-violette produite atteigne son maximum.

TÉMOIN.

De la même façon et en même temps, mélangez 1 cm³ de solution d'ergotoxineéthanesulfonate avec 2 cm³ de solution de diméthylaminobenzaldehyde,

Chauffez à 45° et exposez à la même source de lumière pendant le même temps.

Déterminez l'intensité des colorations en les comparant au colorimètre.

La coloration produite par 1 cm³ de solution d'ergotoxineéthanesulfonate est équivalente à celle produite par 0 g. 0001 d'alcaloïdes totaux dans des conditions identiques.

La solution acide d'alcaloïdes devra être convenablement diluée, de telle sorte que la couleur produite pendant la réaction ne diffère pas de plus de 20 % de celle produite par la solution d'ergotoxine éthane sulfonate.

RÉACTIFS.

1) *Solution de diméthylaminobenzaldehyde.*

On dissout 0 g. 125 de ce corps dans 100 cm³ d'acide sulfurique au demi.

Doit être préparée au moins 24 heures avant usage et ne peut être utilisée plus de sept jours.

2) *Ergotoxine éthane sulfonate.*

Solution à 0 g. 012 % d'éthane sulfonate d'ergotoxine dans une solution aqueuse à 1 % d'acide tartrique. Elle doit être fraîchement préparée.

2° *Dosage des alcaloïdes dans les extraits d'ergot.*

La pharmacopée britannique (110) indique un dosage colorimétrique des alcaloïdes dans l'extrait fluide d'ergot.

Introduire 10 cm³ d'extrait fluide dans une ampoule à décantation. Ajoutez 50 cm³ d'eau.

Alcalinisez légèrement avec une solution diluée d'ammoniaque et extraire avec successivement 40 cm³, 25 cm³, 20 cm³ et 15 cm³ d'éther. Lavez le mélange

(109) La filtration à travers un filtre en papier nous a donné des filtrats beaucoup plus limpides.

(110) *Pharmacopée britannique*, 1932, p. 165

des solutions étherées avec trois fois 25 cm³ d'eau alcalinisée par 0 cm³ 20 de solution diluée d'ammoniaque (pour ces lavages, nous avons utilisé une solution d'ammoniaque à 5 0/00).

Lavez encore une fois avec 25 cm³ d'eau distillée. Achevez le dosage comme indiqué pour la poudre, à partir des mots « Agitez avec quatre fois 10 cm³ d'acide tartrique à 1 %.

Nous n'avons pas pu nous procurer l'éthane-sulfonate d'ergotoxine, ou du moins son prix (1.100 francs le gramme en 1938) nous en a interdit l'usage.

Nous avons utilisé le même étalon qui nous servait pour la méthode de dosage biologique (savoir : le gynergène Sandoz, solution au millième de tartrate d'ergotamine).

Le néo-gynergène Sandoz, qui contient pour mille 0 g. 25 de tartrate d'ergotamine et 0 g. 125 de tartrate d'ergobasine a été également utilisé quelquefois.

Nous avons vérifié à l'aide de quantités croissantes de gynergène que la réaction colorée fournie par la p. diméthylaminobenzaldéhyde n'est pas quantitative, ou mieux, n'est pas strictement proportionnelle à la concentration.

Il est donc nécessaire, ainsi que le recommande la pharmacopée britannique, que les intensités des colorations fournies par le liquide d'extraction alcaloïdique et celle fournie par le témoin, soient aussi voisines que possible (20 % d'écart au maximum).

Il nous paraît également utile de faire observer que la vitesse d'apparition de la coloration bleue est indépendante de la concentration en alcaloïdes (dans des conditions identiques, cette coloration est apparue beaucoup plus vite dans des tubes renfermant 1/10 cm³ de gynergène, ramené à 1 cm³, que dans d'autres tubes renfermant 1 cm³ de gynergène).

De plus, nous avons observé que la coloration apparaissait beaucoup plus vite pour le liquide alcaloïdique provenant de l'épuisement de la poudre d'ergot que pour le néo-gynergène.

Pour ce dernier, la coloration est beaucoup plus rapide que pour le gynergène.

Il est donc important, pour l'exactitude du dosage, d'attendre que la coloration bleue ait atteint son maximum. Après quoi, les tubes colorés seront placés à l'obscurité (sous l'action d'une vive lumière, la coloration paraît diminuer d'intensité).

A l'obscurité, la coloration reste invariable pendant plusieurs jours.

Il est également recommandable que les colorations obtenues ne soient pas trop intenses. On opérera sur des solutions suffisamment diluées pour que les colorations à comparer ne dépassent pas,

en intensité, celles fournies par $\frac{1}{10}$ ou $\frac{2}{10}$ de cm^3 de gynergène (ramené à 1 cm^3 par addition d'eau distillée).

RESULTATS

La technique indiquée par la pharmacopée britannique nous a servi sans modifications pour le dosage des alcaloïdes dans la poudre d'ergot et dans l'extrait fluide.

Quant à nos extraits mous, nous avons commencé par les dissoudre dans le moins possible d'eau tiède, puis nous avons faiblement alcalinisé à l'aide d'ammoniaque diluée au demi.

Par cette méthode, nous avons obtenu les résultats suivants (qui sont les moyennes de plusieurs dosages) :

Poudre ou extrait	Alcaloïdes % exprimés en grammes de tartrate d'ergotamine (111)
Poudre dégraissée	0 g. 400
Extrait pH 3	0 g. 130*
Extrait pH 4	0 g. 020
Extrait pH 5	Traces
Extrait pH 6	0
Extrait pH 7	0
Extrait pH 8	0
Extrait fluide du Codex	0

Les résultats obtenus par la méthode de dosage inscrite à la pharmacopée britannique appellent quelques observations.

(111) Le poids moléculaire moyen des alcaloïdes de l'ergot étant 600 et le P. M. de l'acide tartrique 150, il suffira de multiplier les chiffres indiqués par 0,8 pour avoir le pourcentage en alcaloïdes bases.

(*) Par le procédé diaphanométrique mentionné page 56, nous trouvions pour cet extrait, 0 gr 10 % d'alcaloïdes exprimé en tartrate d'ergotamine.

OBSERVATION I. — Par la méthode de Goris et Liot (voir p. 56), nous trouvions, pour notre poudre d'ergot dégraissée, un pourcentage en alcaloïdes totaux de 0 g. 260.

La méthode de la pharmacopée britannique nous donne un chiffre nettement plus élevé : 0 g. 400 $\times$ 0,80 = 0 g. 320. Cette différence pourrait s'expliquer de plusieurs manières :

— L'extraction des alcaloïdes est peut-être plus complète par la méthode britannique.

— Le totum alcaloïdique a peut-être (à quantités égales) une action supérieure sur le réactif à la p. diméthylaminobenzaldéhyde à celle de l'ergotamine seule.

— A la question de savoir s'il n'y a absolument que les alcaloïdes spécifiques, à l'exclusion des bases aminées, qui donnent la réaction colorée, la réponse est affirmative. Nous avons pu constater que des préparations riches en amines biogènes et dépourvues d'alcaloïdes donnaient des réactions négatives.

— L'hypothèse la plus vraisemblable est que certains alcaloïdes, autres que l'ergotamine, ont une action plus intense sur le réactif de Wasicky. C'est ainsi que A. Stoll et E. Burckardt (112) affirment que sur ce réactif l'action de l'ergobasine est supérieure à celle des autres alcaloïdes connus.

OBSERVATION II. — *Dosage des alcaloïdes dans les marcs.* — Les extraits à faible pH renfermant seuls des alcaloïdes (spécialement l'extrait pH 3), nous nous sommes demandé si cela était dû à une meilleure extraction ou une meilleure conservation de l'extrait (les dosages, en effet, ont été effectués six mois environ après la préparation des extraits).

Pour répondre à cette question, nous avons effectué des dosages d'alcaloïdes sur les marcs résiduels.

La méthode utilisée a été celle qu'indique la pharmacopée britannique pour le dosage des alcaloïdes de la poudre.

(112) STOLL (Arthur) et BURCKARDT (Ernst). — « L'Ergobasine, un nouvel alcaloïde de l'ergot de seigle soluble dans l'eau ». *B. S. P.*, 1935, n° 5, p. 257.

Voici, en un tableau, les résultats obtenus :

Marcs	Alcaloïdes % exprimés en tartrate d'ergotamine
pH 3	0 g. 120
pH 4	0 g. 200
pH 5	0 g. 200
pH 6	0 g. 180
pH 7	0 g. 220
pH 8	0 g. 130
Marc de l'extrait fluide Codex	0 g. 150

Il semble donc qu'un liquide acide favorise l'extraction des alcaloïdes (pH 8 fait exception, peut-être parce qu'en milieu alcalin les alcaloïdes ont été altérés).

Or, nous savons déjà, par ailleurs, qu'un extrait acide est de meilleure conservation.

Le tableau précédent nous apporte une preuve supplémentaire. En effet, alors que les marcs pH 3 et pH 6, par exemple, renferment des quantités voisines d'alcaloïdes (ce qui dénote un épuisement à peu près égal par les extractifs pH 3 et pH 6) des deux extraits correspondants, seul l'extrait pH 3 renferme encore 0 g. 130 % d'alcaloïdes après six mois de conservation, contre une absence complète dans l'extrait pH 6.

En résumé, de nos dosages chimiques, nous pouvons conclure :

1° *Un véhicule acide (pH 3, par exemple), favorise l'extraction des alcaloïdes et la conservation de l'extrait ;*

2° *Un véhicule neutre (pH 7) entraîne l'azote aminé et pas ou peu l'azote alcaloïdique.*

Ces deux observations rendent compte du fait qu'il doit être possible de préparer un extrait d'ergot de bonne conservation et aussi un extrait d'ergot contenant les alcaloïdes, à l'exclusion des amines.

D'autre part, la quantité d'alcaloïdes restée dans les marcs étant loin d'être négligeable, toutes ces considérations nous ont amené à envisager un nouveau mode de préparation de l'extrait d'ergot.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS APPORTEES AU MODE OPERATOIRE

Elles ont porté essentiellement :

- 1° Sur le véhicule extractif ;
- 2° Sur le mode de concentration ;
- 3° L'addition d'alcool et de carbonate de chaux.

Ces modifications nous conduisirent à préparer une nouvelle série d'extraits que nous désignons sous le nom d'*extraits du deuxième groupe*, par opposition à nos extraits tamponnés, que nous appelons *extraits du premier groupe*.

Nous distinguerons nos extraits du deuxième groupe par des numéros d'ordre.

Le véhicule extractif

1° CHOIX DU VÉHICULE.

S'il est vrai que le véhicule doit être acide, encore faut-il choisir judicieusement cet acide et déterminer la concentration optimale.

Quelques auteurs ont essayé l'acide chlorhydrique qui leur a donné d'assez bons résultats.

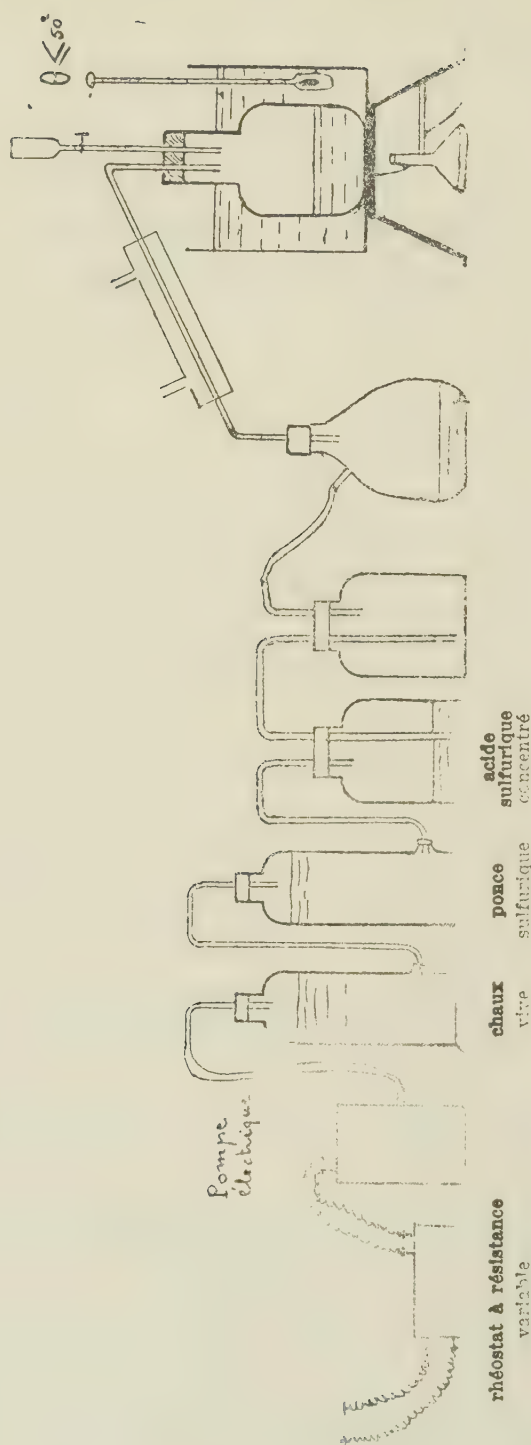
Gatty Kostyal et Derlatka, en dosant l'azote aminé selon Van Slyke, ont montré que la présence d'acide CLH protégeait les groupements —NH^2 .

Il est fort probable que l'ion H^+ est le seul responsable de ce rôle de conservation, comme nous l'avons vu au chapitre précédent.

Encore ne doit-il pas dépasser une certaine concentration.

Nous avons essayé d'utiliser l'acide chlorhydrique et avons pu constater qu'un pH trop bas ne convenait pas.

Une extraction par une solution $\frac{\text{N}}{\text{I}}$ d'acide chlorhydrique (pH = 0), nous a donné un extrait fortement coloré, hygroscopique et totalement dépourvu d'alcaloïdes (extrait n° 2).



Appareil de laboratoire pour distillation à basse température sous pression réduite utilisé dans la préparation des Extraits d'Ergot

(soldat Valérien)

Un dosage des alcaloïdes dans les marcs a montré que celui-ci en était à peu près dépourvu : l'acide Cl H les a vraisemblablement décomposés.

Nous avons donc essayé l'acide tartrique, solvant classique des alcaloïdes de l'ergot depuis Yvon. Une concentration de 20 0/00 (pH = 2,0) a permis une bonne extraction, mais l'expérience nous a montré qu'une aussi forte concentration était inutile et même nuisible à une bonne conservation. La concentration de 2 °/° (pH = 2,8), nous a paru être la meilleure (voir extrait n° 6).

2° VOLUME DU VÉHICULE.

Après un extractif suffisamment acide, c'est son volume qui importe au premier chef.

Au début, nous nous étions inspiré du mode opératoire officinal : nous utilisions cinq parties de véhicule pour une partie de drogue mise en œuvre.

La réaction colorée de la pharmacopée britannique nous a servi à suivre la marche de l'opération. Or, vers la fin de celle-ci, le liquide d'extraction donnait encore une réaction fortement positive.

De plus, un dosage d'alcaloïdes dans le marc provenant d'une poudre dégraissée d'ergot traitée par cinq volumes d'acide tartrique à 20 0/00, indique que ce marc renferme encore 1 g. 15 0/00 d'alcaloïdes exprimés en tartrate d'ergotamine.

Nous avons été amenés à tripler, voire même à quadrupler le volume de l'extractif pour avoir un épuisement complet.

La concentration

Au Codex de 1937, le liquide d'extraction est évaporé au bain-marie jusqu'à obtention du dixième environ de l'extractif mis en œuvre.

Nous avons déjà fait toutes réserves sur cette manière d'opérer, qui fait subir l'action d'une température de 100° aux fragiles alcaloïdes de l'ergot.

Il nous a paru indispensable d'opérer sous le vide et à une température qui ne dépasse pas 50°.

Le dispositif que nous avons utilisé est celui représenté schématiquement sur la figure ci-contre.

Il permet à la fois d'opérer à basse température et d'obtenir une évaporation rapide n'altérant pas les alcaloïdes.

La précipitation par l'alcool. Neutralisation de l'acide tartrique

Bonjean, le premier, dans la préparation de son ergotine, avait ajouté un excès d'alcool avant d'évaporer à consistance d'extrait mou.

Le Codex a adopté, sur ce point, la technique de Bonjean.

Nous avons vérifié l'intérêt de cette manipulation en préparant dans des conditions identiques deux extraits d'ergot dont l'un a subi la précipitation par l'alcool, et l'autre, pendant le même temps, une simple filtration.

Nous avons pu observer :

1° Que la richesse en alcaloïdes des deux extraits ainsi obtenus était la même, preuve que le précipité produit par addition d'alcool n'entraîne pas d'alcaloïdes.

2° Que l'extrait hydro-alcoolique possédait des qualités pharmaceutiques supérieures à celles de l'extrait aqueux.

Il donne, avec l'eau froide, une solution limpide. Il possède une couleur moins foncée et une odeur agréable d'ergot frais.

3° L'alcool précipite des substances gommeuses et mucilagineuses inactives, en même temps qu'il facilite l'évaporation ultérieure.

Si la précipitation par l'alcool est recommandée, il n'en va pas de même de l'élimination de l'acide tartrique par le carbonate de chaux.

En excès, ce dernier communique, en définitive, à l'extrait une réaction alcaline.

Nous avons déjà vu l'importance du pH pour la conservation de l'extrait d'ergot. Nous n'y reviendrons pas.

L'addition d'un excès de carbonate de chaux est donc à rejeter, du moins pour les extraits destinés à la voie orale.

*
**

Voici, brièvement résumés, les protocoles de préparation de quelques extraits sur l'étude desquels se fondent les modifications du mode opératoire primitif que nous venons de formuler.

EXTRAIT N° 1.

250 g. de marc pH 7, contenant 0 g. 220 % d'alcaloïdes, sont traités par cinq volumes d'acide tartrique à 20 0/00, en se conformant aux règles générales de la lixiviation.

Le liquide écoulé est évaporé dans le vide à basse température à consistance d'extrait mou.

— Dosage des alcaloïdes, 0 g. 500 d'alcaloïdes totaux exprimés en tartrate d'ergotamine.

— Dosage des alcaloïdes dans le marc (desséché à basse température), 0 g. 125 %.

— Dosage des alcaloïdes dans l'extrait après un an de conservation, 0 g. 110 %.

— Dosage des amines après un an, 0 g. 200.

EXTRAIT N° 2.

250 g. de marc pH 6 (renfermant 0 g. 180 % d'alcaloïdes) sont traités comme précédemment par 6 volumes d'acide ClH N (pH = 0).

—
1

Liquide écoulé, 1.280 cc.

On évapore à consistance d'extrait mou en se conformant aux règles énoncées.

Dosage des alcaloïdes dans l'extrait, absence d'alcaloïdes.

Dosage des alcaloïdes dans le marc, 0 g. 040 %.

Dosage de l'azote total dans le marc, 12 mg. 10 par g.

EXTRAIT N° 3.

300 g. de poudre d'ergot (dégraissée au S² C) sont traités par cinq volumes d'acide tartrique à 20 0/00.

Volume écoulé, 1.250 cc.

Distillation à basse température jusqu'à réduction à 200 cc.

Neutralisation par un léger excès (soit 15 g.) de carbonate de chaux.

Addition de 200 cc. d'alcool à 95°.

Repos 12 heures. Filtration.

Évaporation à basse température jusqu'à consistance molle.

On obtient ainsi 85 g. d'extrait mou.

Peu après sa préparation, cet extrait manifeste une réaction alcaline.

— Alcaloïdes % dans l'extrait, 0 g. 200.

— Alcaloïdes % dans le marc, 0 g. 120.

Azote total dans le marc, 21 mg. par gramme.

Après un an de conservation, alcaloïdes dans l'extrait, 0 g. 055 %.

Après un an de conservation, amines dans l'extrait, 0 g. 220 %.

EXTRAIT N° 4.

100 g. de poudre d'ergot dégraissée sont traités par 500 cc d'acide tartrique à 20 0/00 (pH 2,0).

On recueille 375 cc de percolat.

On évapore à 50 cc sous pression réduite.

On ajoute 2 g. de $\text{Co}^3 \text{Ca}$ (qui sature une partie de l'acide tartrique), et 50 cc d'alcool à 95°.

On filtre et évapore à consistance d'extrait mou.

On obtient 19 g. d'extrait (le rendement net, déduction faite de l'acide tartrique non précipité, serait de 15 g. 50 environ).

— Alcaloïdes dans l'extrait, 0 g. 210 %.

— Alcaloïdes dans le marc, 0 g. 115 %.

EXTRAIT N° 5.

100 g. d'ergot dégraissé sont traités par 500 cc d'acide tartrique à 20 0/00.

Percolat recueilli, 380 cc.

On évapore sous pression réduite à consistance d'extrait mou.

Poids d'extrait obtenu, 22 g. 50 (soit 15 g. de rendement net, si l'on soustrait l'acide tartrique).

— Alcaloïdes dans l'extrait, 0 g. 200 %.

— Amines dans l'extrait, 0 g. 200 %.

— Alcaloïdes dans le marc, 0 g. 120 %.

Le marc provenant de la préparation de cet extrait est repris par quatre volumes d'acide tartrique à 20 0/00. Sur la fin de la percolation, la réaction des alcaloïdes est toujours positive. Un dosage des alcaloïdes sur ce nouveau marc indique un pourcentage de 0 g. 070 %.

EXTRAITS N° 6.

100 g. de poudre d'ergot, dégraissée au $\text{S}^2 \text{C}$, et renfermant 0 g. 385. % d'alcaloïdes exprimés en tartrate d'ergotamine, sont placés dans un percolateur.

On ajoute 170 cc (quantité nécessaire pour recouvrir la poudre), d'une solution citro-phosphatique tamponnée à pH = 7.

On laisse macérer 24 heures.

On procède alors à la percolation et l'on recueille 50 cc de liquide.

On traite le marc par 15 volumes (soit 1.500 cc) d'une solution tartrique à 2 0/00 (pH 2,8).

On recueille les 50 premiers centimètres cubes de percolat que l'on ajoute aux 50 cc déjà recueillis et mis à part.

On obtient ainsi 100 cc de liqueur qui, après évaporation dans le vide à 50°, fournit 16 g. d'un extrait mou (soit 10 g. net, si l'on retranche environ 6 g. de mélange citro-phosphatique) que nous désignerons sous le nom d'*extrait n° 6 aminé*.

La deuxième portion du percolat (1.450 cc environ), évaporée à consistance d'extrait mou suivant les règles déjà énoncées, fournit 17 g. d'extrait, soit 11 g. net (si l'on défalque 6 g. de mélange citro-phosphato-tartrique).

Nous désignons cet extrait sous le nom d'*extrait n° 6 alcaloïdique*.

Dans ces extraits, nous avons effectué le dosage des alcaloïdes par la méthode colorimétrique britannique, et le dosage des amines par la méthode de Goris et Liot (modifiée comme il est dit à la page 52).

Voici, résumés en un tableau, les résultats des dosages effectués :

Extrait	Alcaloïdes % (en grammes de tartrate d'ergotamine)	Amines % (en grammes de SiO_2 Tuo^3)
Extrait aminé	0 g. 000	0 g. 385
Extrait alcaloïdique	0 g. 500	0 g. 233

Conclusions

Le but principal que nous nous proposons au début de ce travail paraît atteint : nous avons pu sérier les principes de l'ergot et obtenir deux extraits renfermant, l'un les bases aminées à l'exclusion des alcaloïdes (extrait n° 6 aminé) ; l'autre les alcaloïdes spécifiques (extrait n° 6 alcaloïdique). Ce dernier renferme toujours, il est vrai, des quantités notables d'amines. En utilisant davantage de véhicule pH 7, nous aurions pu les éliminer complètement.

CHAPITRE IV

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Nous avons vu, dans le chapitre IV de la première partie, quelle est la complexité d'une étude pharmacodynamique des constituants de l'ergot.

Comment est-il possible d'appliquer des actions diverses à un dosage biologique d'une préparation d'ergot ? Dans le cas ordinaire, on utilise, pour un tel dosage, une propriété physiologique marquante qui, pour un complexe donné, peut être ramenée à la plus ou moins grande proportion du principe actif contenu dans la forme galénique.

Il est bien évident, comme nous l'avons vu plus haut, que les alcaloïdes de l'ergot possèdent une activité physiologique considérable, soit comme vaso-constricteurs, soit comme vaso-utérins. Mais les bases aminées que renferme l'extrait d'ergot, et qui n'agissent pas toujours dans le même sens que les alcaloïdes, modifient d'une façon imprévisible les résultats d'une analyse biologique. Il est bien connu, en effet, que les préparations de l'ergot contiennent, selon leur fabrication et leur conservation, des quantités très variables de substances actives, ce qui rend encore plus malaisé leur dosage biologique. Celui-ci présente toutefois un intérêt indéniable lorsqu'on connaît les difficultés auxquelles se heurtent les méthodes de dosage purement chimique (*).

Aussi, les conférences internationales réunies par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations, ont-elles recommandé, pour la standardisation de l'ergot et de ses préparations galéniques, les méthodes définissant leur teneur en alcaloïdes spécifiques. En particulier, la méthode de Broom et Clark est recommandée comme

(*) Voir M. TIFFENEAU. — Sur la Standardisation biologique des préparations d'ergots de seigle (rapport présenté à la conférence d'Edimbourg. sur la standardisation biologique des produits thérapeutiques, in *B. S. P.*, t. XXX, 1923, p. 660).

à la fois pratique et exacte par la « commission permanente de standardisation des sérums, réactions sérologiques et produits biologiques » de la Société des Nations.

Ces méthodes biologiques sont assez nombreuses et, à dire le vrai, aucune n'est parfaitement à l'abri de la critique. Nous citons seulement les principales d'entre elles (pour les détails de technique : voir J. Lévy, « Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses », pp. 67 à 76).

1° Méthode utilisant l'utérus isolé de lapine :

a) Technique de Broom et Clark (113) ;

b) Technique de Burn et Ellis (114).

2° Méthodes utilisant le noircissement de la crête du coq : Edmunds et Hale (115) ;

3° Détermination de la pression artérielle :

Méthode mise au point par Paul Pittenger et E. Vanderkleed (116).

4° Essai sur l'intestin de cobaye ou de lapin : Planeles (117), Issekutz et Leinzinger (118).

5° Détermination de l'action vaso-constrictrice de l'ergot. Méthode moins sensible que celle de l'utérus isolé : Masuda, Edmunds et Hale :

6° Essai sur l'utérus in situ de mammifère.

Il ne nous a pas été possible, avec les extraits que nous avons préparés, de pratiquer un nombre suffisant d'expériences de pharmacodynamie pour réaliser une étude physiologique complète de ces extraits.

Nous nous sommes attaché surtout à caractériser un certain nombre de propriétés pharmacodynamiques que nous avons mises en évidence à l'aide de méthodes simples et faciles.

(113) BROOM et CLARK. — *J. Pharm. Expér. Thérap.*, 22, 1923, 59.

(114) BURN (J.-H.) et ELLIS (W.). — *Pharm. J.*, 118, 1927, 384.

(115) EDMUNDS (C.-W.) et HALE. — *Hyg. Lab. U. S. Bulletin* 76, Washington, 1911.

(116) PITTENGER (P.) et VANDERKLEED (Chas.-E.). — *J. Am. Phys.*, 1914, 926.

(117) PLANELES (J.). — *Arch. f. Exp. Path. U. Phar.*, 105, 1925, 38.

(118) ISSEKUTZ (B.-V.) et LEINZINGER (M.-V.). — *Arch. f. Exp. Path. U. Pharm.*, 128, 1928, 165.

C'est ainsi que, dans un premier groupe d'expériences, nous avons recherché quelle était l'action de certains de nos extraits précédemment décrits sur la crête du coq.

En second lieu, nous avons effectué quelques recherches sommaires de toxicité en utilisant le cobaye comme animal réactif, ceci dans le but de compléter les résultats qui nous avaient été donnés par les expériences du groupe précédent. et d'établir, si possible, un essai de classification de nos extraits.

C'est toujours avec ce même objectif que nous avons, dans un troisième et dernier groupe d'expériences réalisées sur le chien chloralosé, essayé d'établir une graduation des faits qui nous permettrait de différencier à la fois et de comparer nos extraits les uns avec les autres.

I. — Essais sur la crête du coq

Signalons, dès l'abord, que nous avons essayé d'utiliser la méthode de Broom et Clark, mais une difficulté matérielle nous a empêché d'étendre nos expériences ; celles-ci sont, en effet, fort coûteuses, les animaux répondant aux conditions expérimentales sont d'un prix élevé ; le nombre des expériences à réaliser est très grand, étant donnés les résultats souvent contradictoires que nous avons obtenus, et il nous a été impossible de poursuivre nos recherches dans ce sens. Nous avons repris la méthode de Edmunds et Hale, en utilisant le protocole expérimental indiqué par la pharmacopée américaine, qui a adopté la méthode décrite par ces auteurs.

A la rubrique : Ergot, la pharmacopée des Etat-Unis (119) indique :

L'ergot, sous forme d'extrait fluide, administré en injection intra-musculaire à un coq Leghorn blanc, à une seule crête, produit un noircissement de cette crête.

Le coq utilisé doit être âgé de moins de dix-huit mois, et son poids doit être de deux kilogrammes environ.

L'injection sera pratiquée profondément dans le muscle de la poitrine.

Observer les effets de 1 heure à 1 h. 30 après l'administration de la drogue.

Le même coq ne peut resservir qu'après deux semaines.

Il ne nous a pas été possible d'expérimenter sur ce test les extraits du deuxième groupe, à cause des grosses difficultés que

(119) *Pharmacopée Américaine*, 1^{re} Janvier 1926, p. 133.

nous avons rencontrées, étant données les circonstances actuelles, pour nous procurer les animaux réactifs.

Les résultats que nous avons obtenus sont indiqués plus bas.

Nous avons utilisé comme étalon le gynergène Sandoz, qui nous avait déjà servi pour nos dosages chimiques.

On opère sur deux coqs semblables, injectant à l'un le gynergène, à l'autre la préparation ergotée à doser, préalablement diluée, et l'on détermine les doses minima de ces deux corps qui produisent des effets identiques.

Sur un total de douze expériences, nous avons observé que la dose de 0 cm³ 70 par kilo, c'est-à-dire 0 g. 0007 par kilo de tartrate d'ergotamine était la dose liminaire sûre avec laquelle on obtient constamment le noircissement de la crête du coq.

Ayant ainsi établi une base étalon, nous avons répété les mêmes expériences en utilisant nos extraits du premier groupe, ainsi que l'extrait fluide du Codex.

Dans toutes ces expériences, comme dans celles dont il sera ultérieurement question, nos extraits ont été dilués au $\frac{1}{10}$ dans

du soluté isotonique de chlorure de sodium au moment de l'injection. En sorte que le mot « solution d'extrait » devra, dorénavant,

être pris dans le sens de solution au $\frac{1}{10}$ dans ce soluté.

Pour l'extrait du Codex, nous l'avons injecté sans dilution.

Nous devons reconnaître, dès l'abord, que les résultats obtenus avec les extraits (et ceci pour un nombre relativement grand d'expériences, une quarantaine environ) ne possèdent pas la netteté de ceux que nous avons avec le gynergène, encore que nous ayons opéré dans des conditions expérimentales similaires, et que nous ayons multiplié les expériences à seule fin de normaliser les résultats qui nous ont paru douteux.

Nous avons ainsi constaté que pour avoir des effets comparables à ceux de 0 cm³ 70 par kilo de gynergène, il nous fallait injecter des quantités comprises entre 0 g. 60 et 0 g. 80 par kilo de nos divers extraits, sans qu'il y ait un rapport bien saisissable entre le chiffre trouvé et le pH de l'extrait.

Voici, en résumé, quels sont ces résultats (on trouvera plus loin, sous forme de tableau, les résultats détaillés de nos expériences) :

pH	Noircissement de la crête			
3	Rien de net jusqu'à 0,60 g. par kilo			
4	»	»	0,70	»
5	»	»	0,80	»
6	»	»	0,80	»
7	»	»	0,60	»
8	»	»	0,70	»

Quant à l'extrait fluide Codex, les chiffres trouvés sont de 4 à 5 g. par kilo, ce qui représente des doses bien supérieures à celles de nos extraits.

Il est un phénomène constant, plus précoce que le noircissement de la crête, c'est la polypnée que l'on observe pour certaines doses chez les animaux en expériences, polypnée qu'il faut rapporter, comme on l'a vu dans l'introduction pharmaco-dynamique, à la présence de l'ergotamine, ergotoxine.

A ce sujet, le gynergène est naturellement le composé le plus actif : nos extraits ne produisent cette polypnée qu'à des doses relativement élevées.

Par ailleurs, nous avons constaté dans l'ensemble les phénomènes décrits par les auteurs classiques : abattements, tremblements, fatigue musculaire.

DOSAGES BIOLOGIQUES DES EXTRAITS DU PREMIER GROUPE
PAR LA METHODE DE LA CRETE DE COQ
INSCRITE A LA PHARMACOPÉE AMERICAINE

(Technique de Edmunds et Hale)

Extraits	Doses injectées en grammes par kilo	Action sur la crête	Action sur la respiration	Remarques
Tartrate d'ergotamine (sous forme de gynergène Sandoz).	0,0002	—	0	
	0,0004	—	+	
	0,0005	—	r	
	0,0006	+	+	
	0,0007	—	+	
	0,0008	+	++	
	0,0007	+	++	
	0,00075	+	++	
	0,0008	++	+++	
pH = 3	0,40	—	—	
	0,50	—	—	
	0,60	+	—	
	0,65	—	—	
	0,70	+	—	
	0,80	+	—	
pH = 4	0,50	—	—	
	0,60	+	—	
	0,70	—	—	
	0,70	+	—	
	0,80	+	—	
pH = 5	0,50	—	—	
	0,60	+	+	
	0,75	—	—	
	0,80	+	—	
	0,80	+	—	
pH = 6	0,60	—	—	
	0,75	—	—	
	0,80	+	—	
	0,80	+	—	

Extraits	Doses injectées en grammes par kilo	Action sur la crête	Action sur la respiration	Remarques
pH = 7	0,40	—	—	Torpeur accusée
	0,50	+	—	
	0,60	+	—	
	0,60	+	—	
pH = 8	0,50	—	—	
	0,60	—	—	
	0,70	+	—	
	0,80	+	—	
Extrait fluide Codex	2	—	—	
	3	—	—	
	4	+	—	
	5	—	—	
	5	+	—	
	6	+	—	

Remarques et conclusions

1° Il ressort de ce tableau que, en moyenne, un gramme de nos extraits paraît correspondre à un milligramme de tartrate d'ergotamine.

2° Comme pour la richesse en azote total, l'activité de l'extrait fluide du Codex paraît être 6 à 7 fois plus faible que celle de nos extraits.

3° *Comparaison entre les résultats des dosages chimiques et ceux des dosages physiologiques effectués sur les extraits du premier groupe.*

Nous indiquons à la page 59 les résultats de nos dosages des alcaloïdes contenus dans les extraits du premier groupe, dosages d'après la méthode colorimétrique de la pharmacopée britannique.

Par ailleurs, il est facile de traduire en pourcentage d'alcaloïdes les résultats des dosages physiologiques de ces mêmes extraits, suivant la technique de Edmunds et Hale (voir page 75).

Comparons, sous forme de tableau, les chiffres obtenus par les deux méthodes :

Extraits	Alcaloïdes % exprimés en tartrates d'ergotamine d'après dosage chimique	Alcaloïdes % exprimés en tartrates d'ergotamine d'après dosage physiologique
pH 3	0 g. 130 %	0 g. 120 %
pH 4	0 g. 020 %	0 g. 100 %
pH 5	Traces	0 g. 090 %
pH 6	0	0 g. 090 %
pH 7	0	0 g. 120 %
pH 8	0	0 g. 100 %
Extrait fluide Codex ..	0	0 g. 017 %

Ainsi, exception faite pour l'extrait pH 3, les résultats des deux méthodes ne sont pas concomitants.

L'extrait pH 3 mis à part, c'est l'extrait pH 7 qui paraît physiologiquement le plus actif. Or, si ce dernier ne contient pas d'alcaloïdes, il est, par contre, le plus riche en bases aminées.

On peut donc se demander si la méthode de Edmunds et Hale ne titre vraiment que les alcaloïdes spécifiques.

Tout permet de supposer qu'elle titre également les bases aminées, ou du moins certaines d'entre elles.

Par contre, il est permis d'observer que les extraits pH 3 et pH 7, physiologiquement les plus actifs, sont aussi les plus riches en azote total. De même l'extrait fluide du Codex, qui est 6 à 7 fois moins riche en azote total que la moyenne de nos extraits, est aussi 6 à 7 fois moins actif, en sorte que la méthode de la crête du coq paraît surtout sensible aux variations du totum azoté.

II. — Essais de toxicité sur le cobaye

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons étudié l'action de nos extraits sur un petit mammifère de laboratoire : le cobaye.

Nous avons pratiqué chez cet animal des injections intra-péritonéales de nos extraits dilués, comme nous l'avons précédemment indiqué.

Nous avons administré à nos animaux des doses progressivement croissantes de nos produits jusqu'aux doses mortelles et nous avons observé leurs réactions.

Nous ne nous dissimulons pas ce que ces expériences ont d'incomplet et de sommaire.

Pour réaliser une méthode qui échappât à toute critique, comme celle de Trévan, par exemple, il nous aurait fallu sacrifier un très grand nombre d'animaux et ce sont les mêmes raisons que celles précédemment énoncées qui nous ont arrêté sur cette voie. D'ailleurs, les recherches que nous avons faites n'avaient d'autre but que de comparer les extraits entre eux et la technique fort simple que nous avons utilisée nous a paru suffisante.

Nous avons pu observer que, dans l'ensemble, les animaux présentent, dès l'injection, une phase d'excitation et de convulsions cloniques qui dure peu et qui est suivie d'une période d'abattement qui persiste jusqu'à la mort de l'animal ; celle-ci se produit dans des temps variables selon la dose et selon les animaux.

Nous avons constaté sur le cobaye, et par cette méthode, qu'il n'y a pas une très grande différence de toxicité entre nos divers extraits du premier groupe, comme le montre le tableau I des expériences que nous rapportons ci-après. Dans l'ensemble, la dose mortelle des extraits de ce groupe varie de 0 g. 90 à 1 g. 10 par kilo.

L'extrait fluide du Codex paraît dépourvu de toxicité et nous n'avons pu poursuivre nos expériences au delà de 20 cm³ par kilo, ce qui représente 7 à 8 cm³, volume de solution maxima à injecter pour un animal de cette taille. Cet extrait paraît au moins 20 fois moins toxique que nos extraits du premier groupe.

De même le gynergène Sandoz, à la dose de 20 cm³ par kilo, n'entraîne pas la mort de l'animal.

Quant aux extraits du deuxième groupe, ils paraissent, dans l'ensemble, nettement moins toxiques que ceux du premier groupe.

Détermination de la toxicité des extraits sur le cobaye

TABLEAU I : EXTRAITS DU PREMIER GROUPE

Extrait	Poids du cobaye	Dose par kilo en grammes	Dose totale en grammes	Résultat	Dose minima mortelle en grammes par kilo
pH 3	195	0,50	0,10	survie	1 g.
	300	0,70	0,21	»	
	205	0,80	0,16	»	
	290	0,90	0,26	»	
	185	0,90	0,16	»	
	290	1,0	0,20	mort	
	360	1,0	0,36	»	
pH 4	290	0,50	0,14	survie	1 g. à 1 g. 1
	195	0,70	0,13	»	
	370	0,90	0,33	»	
	300	1,0	0,30	»	
	215	1,0	0,21	»	
	325	1,0	0,32	mort	
	310	1,1	0,34	»	
pH 5	320	0,50	0,16	survie	0 g. 90
	250	0,70	0,17	»	
	340	0,70	0,23	»	
	260	0,80	0,21	mort	
	290	0,90	0,26	survie	
	285	0,90	0,26	mort	
	330	0,90	0,29	»	
	305	1,0	0,30	»	
pH 6	210	0,80	0,16	survie	1 g.
	205	0,80	0,16	»	
	205	0,90	0,18	mort	
	180	1,0	0,18	»	
	175	1,0	0,18	»	
	200	1,1	0,21	»	

pH de l'extrait	Poids du cobaye	Dose par kilo en grammes	Dose totale en grammes	Résultat	Dose minima mortelle en grammes par kilo
pH 7	300	0,70	0,21	survie	1 g.
	250	0,80	0,20	»	
	220	0,90	0,20	»	
	290	1,0	0,29	mort	
	280	1,0	0,28	»	
	200	1,1	0,21	»	
pH 8	290	0,7	0,20	survie	1 g. à 1 g. 1
	200	0,8	0,16	»	
	205	0,9	0,18	»	
	300	0,9	0,27	»	
	225	0,9	0,20	mort	
	290	1,0	0,29	survie	
	250	1,0	0,25	»	
	200	1,1	0,22	mort	
	230	1,1	0,25	»	
Extrait fluide Codex 1937	185	3	0,56	survie	non atteinte avec 20 grammes par kilo
	340	5	1,70	»	
	305	7	2,10	»	
	400	8	3,20	»	
	310	9	2,80	»	
	250	10	2,50	»	
	420	12	5,00	»	
	415	14	5,80	»	
	365	16	5,80	»	
	360	18	6,50	»	
	320	20	6,40	»	
Gynergène Sandoz (Tartrate d'ergotamine à 1/1000	400	5	2,00	survie	non atteinte avec 20 cm ³ par kilo
	300	7	2,10	»	
	215	9	1,95	»	
	225	12	2,70	»	
	210	14	2,90	»	
	355	16	5,70	»	
	400	20	8,00	»	
	300	20	6,00	»	

TABLEAU II : EXTRAITS DU DEUXIEME GROUPE

Extrait	Poids du cobaye	Dose par kilo en grammes	Dose totale en grammes	Résultat	Dose minima mortelle en grammes par kilo
N° I, après un an de conservation. Contenant 0 g. 110 % d'alcaloïdes.	400	0,80	0,32	survie	2 g.
	424	1,20	0,50	»	
	430	1,60	0,70	»	
	250	1,80	0,45	»	
	485	2,00	0,97	mort	
	500	2,25	1,12	»	
	600	2,40	1,44	»	
N° II, dépourvu d'alcaloïdes, après un an de conservation.	300	0,60	0,18	survie	0 g. 70
	250	0,70	0,17	mort	
	280	0,70	0,20	survie	
	320	0,80	0,25	mort	
	430	1,00	0,43	mort	
	340	1,00	0,34	»	
N° III, après un an de conservation. Contenant 0 g. 055 % d'alcaloïdes.	565	0,80	0,45	survie	non atteinte avec 4 g. par kilo
	420	1,60	0,67	»	
	275	2,00	0,55	»	
	360	2,80	1,00	»	
	282	3,00	0,85	»	
	270	3,40	0,92	»	
	262	3,60	0,94	»	
	300	4,00	1,20	»	
N° IV. Contenant 0 g. 210 % d'alcaloïdes.	470	1,00	0,47	survie	3 g. 25
	430	1,20	0,52	»	
	475	1,50	0,71	»	
	525	1,70	0,90	»	
	370	2,00	0,74	»	
	400	2,00	0,80	»	
	300	2,50	0,75	»	
	320	3. 00	0,96	»	
	310	3,25	1,00	mort	
	420	3,50	1,47	»	
N° V. Contenant 0 g. 200 % d'alcaloïdes.	365	1,00	0,36	survie	2 g. 50
	280	1,50	0,42	»	
	310	1,75	0,54	»	
	325	2,00	0,65	»	
	275	2,25	0,62	»	
	300	2,50	0,75	mort	
	280	2,75	0,77	»	

Extrait	Poids du cobaye	Dose par kilo en grammes	Dose totale en grammes	Résultat	Dose minima mortelle en grammes par kilo
N° VI. « Amine ».	390	1,00	0,39	survie	2 g. 50
	410	1,00	0,41	survie	
	410	1,20	0,49	»	
	400	1,50	0,60	»	
	480	2,00	0,96	»	
	300	2,25	0,67	»	
	200	2,50	0,50	mort	
	400	2,60	1,00	mort	
N° VI. « Alcaloïdique ».	415	1,40	0,57	survie	2 g. 60
	440	1,80	0,80	»	
	420	2,00	0,84	»	
	400	2,20	0,88	»	
	300	2,30	0,69	»	
	250	2,50	0,62	»	
	280	2,60	0,73	mort	
	340	3,00	1,00	»	

III. — Action des extraits sur certains appareils physiologiques du chien chloralosé

Dans ces expériences, nous avons utilisé les chiens endormis au chloralose et sur lesquels on enregistrait, par les procédés classiques, les variations de certains appareils physiologiques tels que la pression artérielle, le volume du rein, les mouvements respiratoires.

Nos préparations ont été administrées par voie intra-veineuse, après avoir été préalablement diluées dans du soluté isotonique.

Nous avons ainsi administré aux animaux en expérience des doses qui nous ont paru suffisantes pour manifester l'action physiologique de nos préparations.

Dans une autre série de recherches, et en utilisant les mêmes techniques, nous avons étudié quelle pouvait être l'action de nos extraits sur l'hypertension adrénalinique. On sait, en effet, que l'ergotamine et certains alcaloïdes de l'ergot, classés comme nous l'avons dit parmi les sympatholytiques, possèdent cette curieuse

propriété d'annuler et d'inverser, à doses suffisantes, les effets physiologiques habituels que provoque l'administration d'adrénaline.

Rappelons que ceux-ci sont caractérisés essentiellement à la pression artérielle par une phase brusque d'hypertension, à laquelle correspond une vaso-constriction rénale.

Lorsque l'inversion des effets se produit, on obtient, en principe, une hypertension artérielle et une vaso-dilatation rénale, mais, selon les doses injectées, le phénomène est plus ou moins net et on observe souvent une simple annulation de l'hypertension artérielle, alors que le volume du rein paraît plus sensible et que cet organe se vaso-dilate plus précocement.

1° ACTION DES EXTRAITS DU PREMIER GROUPE SUR CERTAINS APPAREILS PHYSIOLOGIQUES DU CHIEN CHLORALOSÉ

Nous avons administré nos préparations aux doses de $1/4 \text{ cm}^3$, $1/2 \text{ cm}^3$ et 1 cm^3 par kilo d'animal, et voici ce que nous avons obtenu :

— *Sur la pression artérielle.* — Dans l'ensemble, l'administration intra-veineuse de nos préparations provoque une chute de pression grossièrement proportionnelle aux doses administrées.

Cette chute de pression, qui est constante, est naturellement un peu variable à même dose avec les animaux. Elle est suivie d'une deuxième phase pendant laquelle la pression remonte et, dans la plupart des cas, dépasse l'étiage normal, réalisant, en quelque sorte, une phase d'hypertension secondaire et peu à peu la pression redevient normale. Si l'on multiplie les injections, cette phase d'hypertension secondaire ne se produit plus. De même, si l'on injecte d'emblée une dose forte (1 cm^3 par kilo), on n'observe plus ce phénomène, et la pression remonte alors lentement sans dépasser son niveau primitif.

Ceci est particulièrement net avec l'extrait fluide du Codex et avec l'extrait pH 4. Cette action sur la pression artérielle, nous paraît en grande partie liée à la présence de choline dans nos extraits :

— Pendant que ces phénomènes se passent à la pression artérielle, les variations du volume du rein suivent passivement celles de la tension.

— *Sur l'appareil respiratoire*, d'une façon générale, l'administration d'extrait provoque une certaine accélération des mouvements et souvent une augmentation de leur amplitude. Nous avons observé quelquefois une brève phase de polypnée au moment même de l'injection.

— Dans la plupart de nos expériences, nous avons enregistré les mouvements de l'intestin « in situ », et nous avons constaté que l'administration d'extrait provoque une certaine stimulation intestinale ; l'amplitude et la fréquence des mouvements sont accrues, ce phénomène étant généralement précédé d'une courte phase d'arrêt ou de diminution des mouvements.

2° LES EXTRAITS DU DEUXIÈME GROUPE.

Leur action diffère très peu de celle des extraits du premier groupe.

L'extrait d'ergot n° 4, contenant 0 g. 210 % d'alcaloïdes à la dose de $1/2 \text{ cm}^3$ par kilo, provoque une chute rapide de la pression, suivie d'une phase d'hypertension secondaire ; les variations du volume du rein suivent celles de la pression et la respiration est légèrement accélérée comme précédemment.

L'extrait n° 1, après un an de conservation, contenant 0 g. 110 % d'alcaloïdes, paraît moins hypotenseur que le précédent et ne donne pas de réaction secondaire.

L'extrait n° 6 alcaloïdique, contenant 0 g. 500 % d'alcaloïdes et partiellement désaminé, agit à peu près comme les précédents, mais il se montre peu hypotenseur. A la dose de 1 cm^3 par kilo, il provoque une vaso-constriction secondaire à l'hypertension tout à fait considérable.

Au contraire, l'extrait n° 3, après un an de conservation, contenant 0 g. 055 % d'alcaloïdes, se montre, toutes doses égales, particulièrement actif comme hypotenseur.

3° ACTION DES EXTRAITS DU PREMIER GROUPE SUR L'HYPERTENSION ADRÉNALINIQUE.

Dans ces expériences, nous avons utilisé des animaux dont les nerfs pneumo-gastriques avaient été préalablement sectionnés au cou, et nous avons, sur chacun d'eux, antérieurement à toute injection de produit, déterminé quelques courbes d'hypertension adrénalinique, par administration de doses convenables de ce corps.

Ensuite, nous avons administré nos extraits et nous avons injecté à nouveau de l'adrénaline.

Nous avons constaté alors les modifications que ces dernières courbes présentaient par rapport à celles obtenues sur le chien neuf, modifications qui sont dues à l'intervention de nos préparations.

Nous avons ainsi constaté, pour les extraits du premier groupe et pour des doses de 1 cm^3 à $1 \text{ cm}^3 5$ par kilo, que les modifications obtenues se traduisaient par une diminution dans la hauteur absolue des courbes d'adrénaline, en même temps que celles-ci paraissent plus prolongées.

Cependant, nous ne pensons pas que ces phénomènes puissent être tout à fait comparables à ceux que l'on obtient par administration d'ergotamine, comme nous l'avons constaté nous-même en réalisant un certain nombre d'expériences avec le gynergène Sandoz.

En effet, d'abord, malgré les fortes doses injectées, nous n'avons jamais obtenu l'annulation totale de l'hypertension adrénalinique.

Ensuite, nous avons constaté qu'à mesure que la pression se rétablissait peu à peu à son régime normal, les courbes successives d'adrénaline devenaient de plus en plus hautes ; et il nous paraît qu'il y aurait là, en dehors d'une action possible des alcaloïdes présents dans les extraits, un phénomène d'origine vasculaire, comme une parésie des vaisseaux rendant ceux-ci peu aptes à se contracter sous l'influence de l'adrénaline. Il n'y aurait donc pas d'antagonisme vrai, puisque la neutralisation ne se ferait pas au même point d'attaque.

4° ACTION DES EXTRAITS DU DEUXIÈME GROUPE SUR L'HYPERTENSION ADRÉNALINIQUE.

La plupart de ceux-ci nous ont paru plus actifs que les précédents.

En dehors de la diminution constante de la hauteur absolue des courbes adrénaliniques que l'administration des doses de 1 cm^3 à $1 \text{ cm}^3 5$ par kilo d'extrait provoque, nous avons obtenu souvent le premier stade de l'inversion vraie, à savoir une vaso-dilatation rénale.

Ce phénomène est particulièrement visible avec l'extrait désaminé n° 6, contenant 0 g. 500 % d'alcaloïdes. Il s'observe aussi

avec les extraits n^{os} 4 et 5, contenant 0 g. 200 % d'alcaloïdes, ainsi qu'avec l'extrait n^o 1, contenant 0 g. 110 % d'alcaloïdes.

Quant à l'extrait n^o 6 « aminé », ne contenant pas d'alcaloïdes, il n'a pratiquement aucune action sur l'hypertension adrénalinique et les courbes obtenues, après administration de l'extrait à l'animal, sont semblables à celles obtenues sur le chien neuf.

Conclusions

Des expériences réalisées sur le chien chloralosé, nous pouvons conclure que les extraits que nous avons préparés possèdent, sur les appareils physiologiques enregistrés, des actions très nettes.

Tous paraissent agir dans le même sens avec plus ou moins d'effet et, soit sur la pression artérielle, soit sur les variations du volume du rein ou les variations respiratoires, on peut dire qu'ils donnent des courbes assez analogues.

Sur l'hypertension adrénalinique, leur action permet d'établir entre eux certaines catégories assez bien différenciées.

Les extraits du premier groupe nous ont paru modifier les courbes d'adrénaline par un mécanisme qui n'est pas imputable à un antagonisme vrai.

Les extraits du deuxième groupe paraissent plus intéressants à cet égard et ce test de l'adrénaline nous a permis de différencier d'une façon physiologique, et parallèlement aux dosages chimiques, les préparations riches en alcaloïdes et celles qui sont riches en amines.

Il y a là une corrélation entre la présence de ces divers principes et l'action physiologique décelée qui nous a paru des plus intéressantes à mettre en évidence.

VOICI QUELQUES PROTOCOLES D'EXPÉRIENCES :

CHIEN 7 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 11 par kilo). — Extrait pH 3.

Enregistrement de la pression carotidienne à l'aide du manomètre de Ludwig, des mouvements intestinaux par la méthode du ballon, et des mouvements respiratoires à l'aide du pneumographe de Tournade.

A 14 h. 30, injection intra-veineuse de $1/8$ cm³ par kilo de la solution au dixième d'extrait pH 3.

Dès après l'injection, nous observons une chute de la pression, chute rapide et notable (d'environ 5 cm. de Hg).

La pression remonte rapidement sans atteindre toutefois son niveau initial.

A l'intestin, on note d'abord une légère diminution des mouvements qui, peu à peu, s'accroissent et l'on constate finalement un léger mordançage de ceux-ci.

Pas grand'chose à signaler à l'appareil respiratoire.

A 15 heures, nous pratiquons une injection de $1/4$ cm³ par kilo du même produit et, dans l'ensemble, nous observons, légèrement plus accentuée, la répétition des phénomènes que nous venons de décrire.

A 15 h. 30, et lorsque la pression artérielle est revenue sensiblement à son niveau initial, nous injectons $1/2$ cm³ par kilo de la solution de ce même extrait.

Nous observons, comme précédemment, une chute rapide et notable de la pression, mais, fait à signaler, celle-ci se redresse rapidement et dépasse pendant un court instant son niveau initial.

Peu après, la pression se rétablit normalement.

A l'intestin, on note, dès l'injection, un véritable petit spasme suivi d'un relâchement ; puis, peu à peu, l'intestin reprend son rythme normal.

A l'appareil respiratoire, notons une très courte phase d'apnée au moment de l'injection, suivie immédiatement par une phase où les mouvements respiratoires sont beaucoup plus rapides et beaucoup plus amples.

Bientôt, cette amplitude commence à diminuer, mais l'accélération persiste.

A 16 heures, nous pratiquons une dernière injection de 1 cm³ par kilo de la solution d'extrait, et nous observons les mêmes phénomènes un peu plus accentués.

CHIEN 11 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 12 par kilo). — Extrait pH 4.

Enregistrement de la pression artérielle à l'aide du manomètre de Ludwig, des variations du volume du rein par l'oncographe de Hallion et Comte, des mouvements intestinaux par la méthode du ballon, et des mouvements respiratoires à l'aide du pneumographe de Tournade.

A 9 heures, injection intrasaphène de $1/4$ cm³ par kilo de solution d'extrait pH 4.

Cette injection provoque, à la pression artérielle, une phase d'hypotension (dénivellation, 3,5 cm. Hg environ), suivie d'une phase d'hypertension secondaire très marquée.

Peu à peu, la pression revient à sa valeur normale.

Le volume du rein suit passivement les variations de la pression artérielle.

A l'intestin, nous signalons une légère accélération des mouvements, sans augmentation du tonus.

Après une très courte phase d'apnée, les mouvements respiratoires se rétablissent à un rythme plus accéléré qu'au normal.

A 9 h. 30, même injection, dans les mêmes conditions, d'une dose correspondant à $1/2 \text{ cm}^3$ par kilo.

On observe à peu près les mêmes phénomènes que précédemment, plus accentués. A remarquer qu'il n'y a plus cette phase d'hypertension secondaire que nous avons notée lors de la précédente injection, et qu'il s'établit une véritable polypnée, sans période préalable de diminution respiratoire.

Nous pratiquons, une demi-heure après, une dernière injection de 1 cm^3 par kilo, et nous observons sensiblement la répétition des phénomènes que nous venons de décrire.

CHIEN 8 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 10 par kilo). — Extrait pH 7.

Enregistrement, par les procédés classiques, de la pression carotidienne, des mouvements intestinaux, des variations du volume du rein et des mouvements respiratoires.

A 14 heures, injection intrasaphène de $1/4 \text{ cm}^3$ par kilo de solution d'extrait pH 7.

Nous notons :

1° Une chute de la pression, avec rétablissement graduel de celle-ci, sans phase d'hypertension secondaire.

2° Un arrêt transitoire des mouvements intestinaux, suivi d'une reprise légèrement plus forte de ceux-ci.

3° La courbe donnée par les variations du volume du rein suit régulièrement celle de la pression artérielle.

4° Les respirations sont très accélérées tout de suite après l'injection, puis, peu à peu, elles se calment, mais demeurent supérieures en nombre à ce qu'elles étaient sur le chien intact.

A 14 h. 30, nous injectons $1/2 \text{ cm}^3$ par kilo de notre solution, et nous constatons sensiblement la reproduction des mêmes phénomènes que ceux précédemment décrits.

Mais la pression remonte beaucoup plus lentement que lors des précédentes injections.

Enfin, à 15 heures, nous pratiquons une dernière administration de 1 cm^3 par kilo de notre produit ; nous observons, après une chute intense de la pression (5,5 cm. Hg), que celle-ci remonte très lentement et n'atteint sensiblement son niveau initial que quarante minutes après l'injection.

Pour les autres appareils, les faits constatés sont du même ordre que lors des précédentes injections.

CHIEN 10 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 12 par kilo). — Extrait fluide Codex.

Enregistrement des mêmes appareils physiologiques que précédemment.

A 14 h. 15, injection intrasaphène de $1/8 \text{ cm}^3$ par kilo d'extrait fluide d'ergot du Codex.

Cette injection provoque une chute de pression (environ 2 cm. Hg), suivie d'une hypertension assez nette.

Peu à peu, la pression se rétablit normalement. Les variations du volume du rein demeurent parallèles à celles de la pression.

Les mouvements intestinaux sont arrêtés pendant un court instant, puis reprennent leur rythme ordinaire.

Les respirations paraissent peu influencées, elles sont cependant très légèrement accélérées par rapport à la normale.

A 14 h. 45, nous pratiquons à nouveau une injection de $1/4 \text{ cm}^3$ par kilo

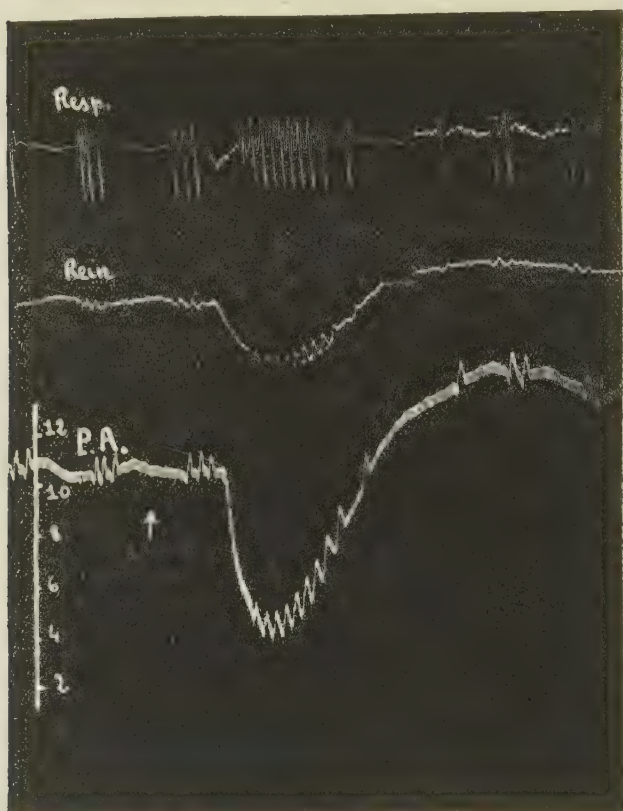


PLANCHE I. — EXTRAIT FLUIDE CODEX (PETITE DOSE)

Première ligne : Mouvements respiratoires ;

Deuxième ligne : Oncogramme du rein gauche ;

Troisième ligne : Pression carotidienne ;

A la flèche, injection intraveineuse de $1/2 \text{ cm}^3$ p. k. de l'extrait fluide d'ergot officinal.

Tracé réduit de un tiers

du même produit. Nous constatons sensiblement la reproduction des mêmes phénomènes que ceux que nous avons décrits.

A 15 h. 15, nous effectuons une injection de $1/2 \text{ cm}^3$ par kilo, et nous constatons, cette fois-ci, que la pression ne dépasse presque plus le niveau normal, c'est-à-dire que la phase d'hypertension décrite plus haut est pratiquement supprimée.

Cependant les respirations sont très accélérées.

A 15 h. 45, nous effectuons une dernière injection de 1 cm³ par kilo de l'extrait fluide.

La chute de pression est considérable (6 cm. Hg).

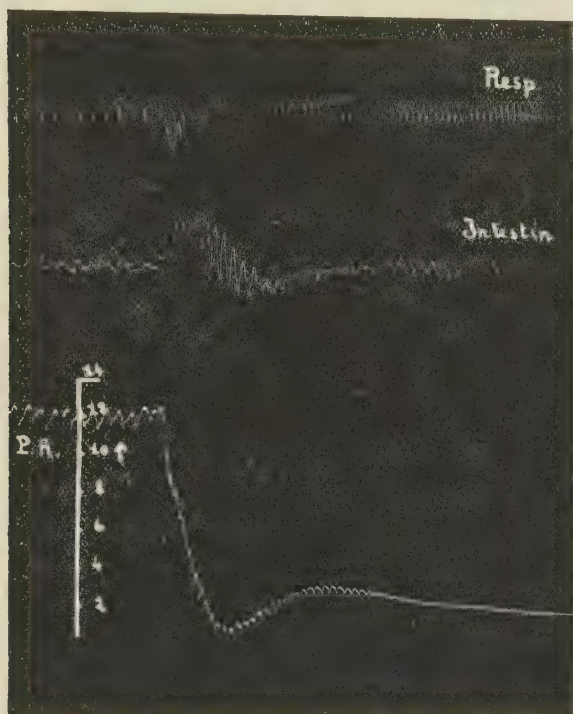


PLANCHE II. — EXTRAIT FLUIDE CODEX (FORTE DOSE)

Première ligne : Mouvements respiratoires ;

Deuxième ligne : Mouvements de l'intestin « in situ » ;

Troisième ligne : Pression carotidienne ;

A la flèche, injection intraveineuse de 1 cm³ p. k. d'extrait fluide d'ergot.

Tracé réduit de moitié

La pression remonte très lentement et ne se rétablit qu'une demi-heure après environ.

On note une phase fugace d'accélération intestinale avec augmentation du tonus, puis les mouvements intestinaux redeviennent normaux. De même, après une brève période de polypnée, les mouvements respiratoires se régularisent tout en demeurant accélérés par rapport à l'animal intact.

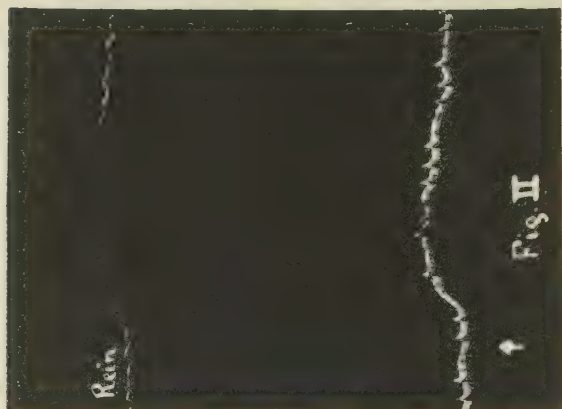
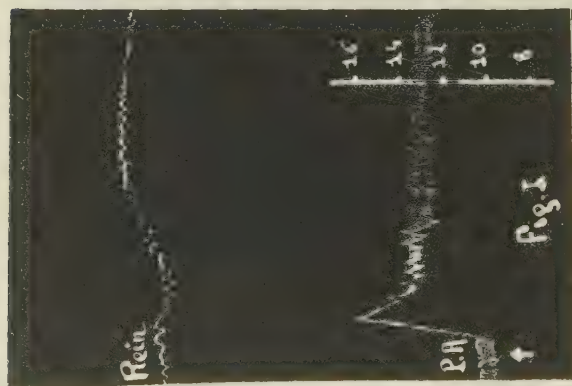


PLANCHE III. — GYNERGÈNE SANDOZ (solution 1/1000 de Tartr. d'ergotamine)

Première ligne : Oncogramme du rein droit — Deuxième ligne : Pression carotidienne

Figure I : à la flèche, injection de 3 cm³ de la solution d'adrénaline à 1/100.000.
Figure II : A la flèche, injection de 1/10 de cm³ p. k. de gynergène.
Figure III : A la flèche, injection de 3 cm³ de la solution d'adrénaline à 1/100.000.

CHIEN 7 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 11 par kilo). — Extrait n° 1.

Enregistrement de la pression artérielle, des variations du volume du rein et des mouvements respiratoires par les procédés classiques.

A 9 heures, injection intrasaphène de $1/4$ de cm^3 par kilo, de l'extrait d'érigot n° 1 contenant 0 g. 110 % d'alcaloïdes.

Cette injection provoque une phase d'hypotension marquée (2,5 cm. Hg) sans que la chute initiale soit trop brutale.

La pression remonte doucement sans dépasser le niveau initial.

Les variations du volume du rein sont parallèles à celles de la tension. Signalons une brève période d'accélération respiratoire au moment de l'injection.

Une demi-heure après cette injection, nous en pratiquons une seconde de $1/2$ cm^3 par kilo de la même solution.

Dans ce cas la chute de tension est beaucoup plus rapide et plus marquée (4 cm. de Hg) et la tension ne se rétablit que lentement à son étiage normal.

Sur les autres appareils, mêmes effets que précédemment.

A 10 heures, nous pratiquons une dernière injection de 1 cm^3 par kilo de notre même solution et les phénomènes observés sont qualitativement identiques à ceux que nous avons décrits ; ils sont naturellement plus accentués.

CHIEN 6 kg 500 (Chloralosé 0 g. 12 par kilo). — Extrait n° 4.

Enregistrement de la pression artérielle, des variations du volume du rein et des mouvements respiratoires par les procédés classiques.

A 15 heures, nous injectons $1/4$ cm^3 de la solution d'extrait n° 4 à 0 g. 210 % d'alcaloïdes.

On note :

1° Une chute considérable (5,5 cm. Hg) de la pression carotidienne, chute fugace suivie d'une hausse rapide, puis d'une chute légère et enfin la pression se rétablit normale.

2° Une accélération respiratoire très intense mais très brève.

3° La courbe du rein est parallèle à celle de la pression.

A 15 h. 20, nouvelle injection de $1/2$ cm^3 par kilo de la solution d'extrait. Mêmes résultats dans l'ensemble.

L'hypotension est un peu plus faible (3,5 cm. Hg) et la pression met longtemps à se rétablir à son niveau normal, car après la phase d'hypertension, la pression tombe à nouveau.

Légère phase de polypnée.

A 15 h. 40, dernière injection de 1 cm^3 par kilo de notre solution.

Nous constatons que la chute de pression considérable n'est pas suivie de réaction immédiate et ne remonte que lentement.

Signalons à la respiration une accélération visible.

CHIEN 8 kg 100 (Chloralosé 0 g. 10 par kilo). — Gynergène.

X coupés au cou.

Enregistrement de la pression artérielle, des variations du volume du rein et de la respiration.

Sur cet animal, nous réalisons trois courbes d'adrénaline en injectant successivement 3 cm^3 d'adrénaline à $1/100.000$.

Nous injectons ensuite $1/10$ cm^3 par kilo de gynergène.

L'injection provoque une légère augmentation de la tension et quelques instants après les courbes d'adrénaline sont pratiquement annulées sans qu'il y ait inversion rénale.

Voir planche n° III.

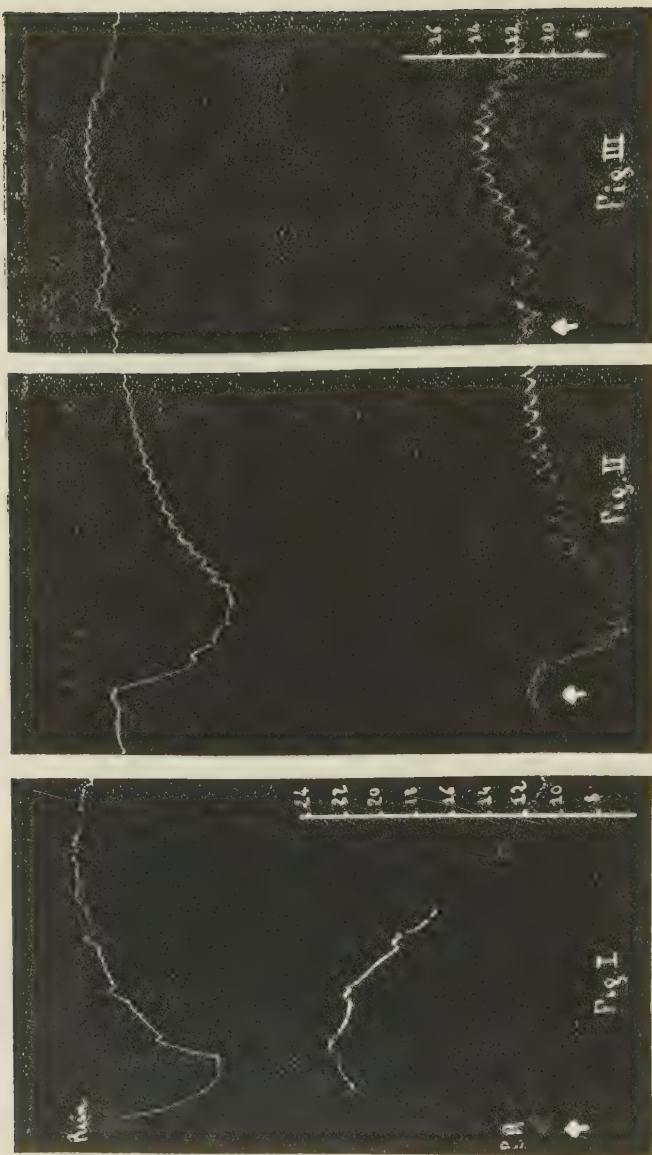


PLANCHE IV. — EXTRAIT N° 4 (contenant 0 g. 210 % d'alcaloïdes)

Première ligne : Oncogramme du rein droit ; *Deuxième ligne* : Pression carotidienne.

Figure I : à la flèche, injection de 3 cm³ de la solution d'adrénaline à 1/100.000.
 Figure II : à la flèche, injection de 1 cm³ p. k. d'extrait n° 4
 Figure III : à la flèche, injection de 3 cm³ de la solution d'adrénaline à 1/100.000.

Nous administrons encore à deux reprises la même dose de gynergène, sans obtenir d'avantage.

Mais dès la dose de $1/4 \text{ cm}^3$ par kilo, nous obtenons l'inversion des effets adrénaliniques sur le rein.

CHIEN (6 kg 500 (Chloralosé 0 g. 12 par kilo). — Extrait pH 3.

X coupés au cou.

Enregistrement de la pression artérielle, des variations de volume du rein par les procédés classiques.

A 9 heures, injection intra-veineuse de 2 cm^3 de la solution d'adrénaline à $1/100.000$.

Cette injection donne la courbe classique de l'adrénaline, nous en répétons deux autres qui donnent des courbes identiques.

A 9 h. 15, nous injectons 1 cm^3 par kilo de la solution d'extrait pH 3.

Elle provoque une chute très sensible de la pression artérielle (environ 5 cm. Hg).

La pression est très lente à se rétablir à son niveau normal.

Lorsqu'elle est à peu près revenue au niveau normal, nous injectons à nouveau la même dose d'adrénaline que sur le chien neuf.

Nous constatons que les courbes adrénaliniques sont fortement diminuées en hauteur absolue sans inversion rénale. Nous recommençons vingt minutes après, la série des injections adrénaline-extrait et nous obtenons le même résultat.

CHIEN 9 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 11 par kilo). — Extrait n° 4. (Alcaloïdes, 0 g. 210 %).

X coupés au cou.

Enregistrement par les techniques habituelles de la pression artérielle et des variations du volume du rein.

Nous pratiquons sur cet animal une série de trois injections intra-veineuses d'adrénaline (3 cm^3 de la solution à $1/100.000$).

Après quoi, nous effectuons une injection intra-veineuse de $1/2 \text{ cm}^3$ par kilo de la solution d'extrait d'ergot n° 4, contenant 0 g. 210 % d'alcaloïdes.

Cette injection provoque une baisse notable de la pression artérielle (4,25 cm. Hg), non suivie d'hypertension secondaire.

Nous pratiquons dix minutes après, et lorsque la tension est redevenue normale, une injection de la même dose d'adrénaline que précédemment. Nous observons que la courbe est un peu modifiée à la pression, mais on ne note plus de vaso-constriction rénale.

Une nouvelle injection d'adrénaline 5 minutes après la précédente, confirme ce résultat.

Vingt minutes après, nous effectuons une nouvelle injection de 1 cm^3 par kilo de la même solution d'extrait : chute notable de la pression (5,5 cm. Hg).

Celle-ci remonte lentement. Lorsqu'elle est redevenue sensiblement normale, nous effectuons encore des injections d'adrénaline à la même dose que précédemment et nous observons qu'à la pression, le tracé est bien différent de ce qu'il était sur le chien normal :

La phase d'hypertension adrénalinique est coupée par une période d'hypotension (Voir cliché ci-contre, planche IV).

Quant au rein, on note une phase de vaso-dilatation, qui est le premier signe de l'inversion adrénalinique.

CHIEN 8 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 11 par kilo). — Extrait pH 7.

X coupés au cou.

A 15 heures, injection intra-veineuse de 2 cm³ de la solution d'adrénaline à 1/100.000.

L'injection de 1 cm³ par kilo de la solution d'extrait pH 7, provoque une chute rapide (6 cm. Hg), la pression se rétablissant lentement.

Lorsque la pression est redevenue sensiblement normale, nous réalisons des courbes d'adrénaline et nous constatons qu'elles sont à peu près identiques à celles obtenues sur le chien neuf.

Pas d'inversion rénale.

Nous avons pratiqué une deuxième injection d'extrait sans obtenir plus de résultats.

CHIEN 10 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 11 par kilo). — Extrait pH 8

X sectionnés au cou, mêmes enregistrements que précédemment.

Le protocole de cette expérience est identique aux précédents.

Nous avons utilisé l'extrait pH 8 à la dose de 1 cm³ par kilo. Son administration provoque aussi une forte hypotension (6,5 cm. Hg).

Lorsque le niveau s'est rétabli à son étiage primitif, nous constatons que les courbes d'adrénaline suivantes sont sensiblement les mêmes que précédemment.

Pas de modifications à signaler au rein.

CHIEN 8 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 12 par kilo). — Extrait n° 1

X coupés au cou.

Enregistrement de la pression artérielle et des variations du volume du rein.

Le protocole expérimental de cette expérience est semblable aux précédents, on effectue sur l'animal neuf une série de courbes d'adrénaline (2,5 cm³ de la solution à 1/100.000).

Puis, nous injectons 1/4 cm³ par kilo de la solution d'extrait à 0 g. 110 % d'alcaloïdes.

L'injection elle-même provoque une période d'hypotension transitoire. L'administration d'adrénaline, dix minutes après cette injection, montre des courbes diminuées en hauteur absolue, tandis que le rein ne se contracte pas comme sur l'animal neuf.

Nous pratiquons d'autres injections d'extrait suivies d'injections d'adrénaline ; il nous faut arriver à la dose de 1 cm³ par kilo, pour obtenir l'inversion des effets adrénaliniques rénaux que nous considérons comme le premier signe de l'inversion des effets adrénaliniques par les alcaloïdes de l'ergot.

CHIEN 12 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 12 par kilo). — Extrait n° 6 « alcaloïdique ». Nerfs pneumogastriques sectionnés au cou.

Enregistrement de la pression artérielle et des variations du volume du rein par les procédés classiques.

A 10 heures, nous pratiquons successivement trois injections dans la veine de 3 cm³ de solution à 1/100.000 d'adrénaline.

Nous constatons que les trois courbes données au rein comme à la pression sont sensiblement identiques.

Nous injectons alors 1 cm³ par kilo de la solution d'extrait d'ergot n° 6, partiellement désaminé et contenant 0 g. 500 % d'alcaloïdes.

Nous observons, à la suite de cette injection, les phases déjà décrites d'hypotension et d'hypertension.

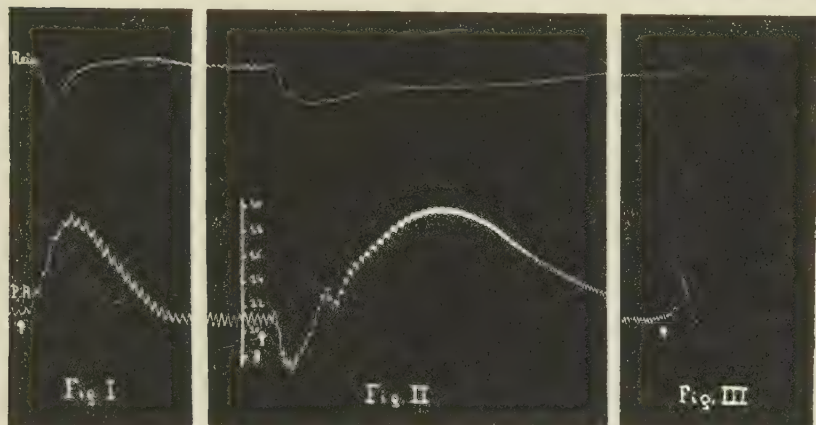


PLANCHE V. — EXTRAIT N° 6 « ALCALOÏDIQUE »

Première ligne : Oncogramme du rein droit ;

Deuxième ligne : Pression carotidienne ;

Figure I : A la flèche, injection de 3 cm³ de la solution d'adrénaline à 1/100.000.

Figure II : A la flèche, injection de cm³ p. k. d'extrait n° 6 « alcaloïdique ».

Figure III : A la flèche, injection de 3 cm³ de la solution d'adrénaline à 1/100.000.

Tracé réduit de deux tiers

Lorsque la pression s'est à peu près rétablie, nous pratiquons trois injections successives d'adrénaline à 15 minutes d'intervalle l'une de l'autre.

Les courbes obtenues sont profondément modifiées par rapport aux courbes normales. On note une phase très fugace d'hypertension légère suivie d'une chute brusque, puis la pression se rétablit peu à peu.

Quant au rein, il est inversé et on constate simplement une petite phase de vaso-dilatation.

D'ailleurs le cliché n° V, rend parfaitement compte de ce phénomène.

CHIEN 6 kilogrammes (Chloralosé 0 g. 11 par kilo). — Extrait n° 6 « aminé ». Nerfs pneumogastriques sectionnés au cou.

Enregistrement de la pression carotidienne et des variations du volume du rein par les procédés classiques.

Le protocole expérimental est identique au précédent. Nous avons réalisé quelques courbes d'adrénaline sur le chien normal, auquel nous avons ensuite administré $1/2 \text{ cm}^3$ par kilo de la solution au $1/10$ d'extrait d'ergot aminé.

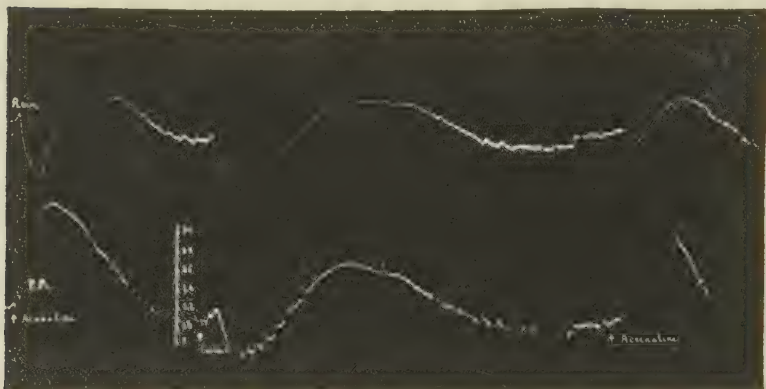


PLANCHE VI. — EXTRAIT N° 6 « AMINÉ »

Première ligne : Oncogramme du rein droit ;

Deuxième ligne : Pression carotidienne.

De gauche à droite, aux flèches, injection de :

1° 3 cm^3 de la solution d'adrénaline à $1/100.000$;

2° 1 cm^3 p. k. d'extrait n° 6 aminé solution à $1/10$;

3° 3 cm^3 de la solution d'adrénaline à $1/100.000$.

Tracé réduit de trois quarts

Cette injection a provoqué une brève phase d'hypotension, suivie d'une phase très légère d'hypertension. Quelques instants après, nous injectons à nouveau la même dose d'adrénaline, et la courbe obtenue ne présente aucune modification par rapport à la courbe sur le chien normal.

Nous pratiquons, vingt minutes après la première, une nouvelle injection de 1 cm^3 par kilo de notre solution d'extrait et nous obtenons à nouveau la courbe décrite, plus accentuée cependant.

Lorsque la pression s'est rétablie à son niveau initial, nous injectons de l'adrénaline comme précédemment.

La courbe donnée est identique aux précédentes.

En aucun cas, nous n'observons d'inversion rénale.

CONCLUSIONS

DE LA PARTIE PHARMACO-DYNAMIQUE

Nous pouvons résumer de la manière suivante les résultats des expériences que nous venons de décrire :

1° Sur la crête du coq, nous n'avons guère étudié que les extraits tamponnés, ainsi que l'extrait fluide du *Codex*.

Les chiffres trouvés diffèrent peu pour les extraits tamponnés : quant à l'extrait *Codex*, il paraît véritablement beaucoup moins actif.

Nous avons vu qu'il n'y a pas concordance entre dosages chimiques et physiologiques, ce qui incite à la prudence dans le choix d'une méthode de standardisation des préparations ergotées.

2° Les essais de toxicité pratiqués sur le cobaye nous ont donné des résultats, somme toute, superposables à ceux fournis par la méthode précédente.

Nous avons constaté, en effet, que nos extraits tamponnés possèdent sensiblement tous la même toxicité.

Ici aussi, l'extrait fluide du *Codex* se détache nettement avec une toxicité qui apparaît bien plus faible que celle des précédents.

Le tartrate d'ergotamine en solution au millième n'est pas toxique, du moins jusqu'aux doses de 20 g. de solution par kilo, qui sont celles auxquelles nous nous sommes arrêté.

Les extraits du deuxième groupe, à part l'extrait n° 2, paraissent moins toxiques que les extraits du premier groupe.

La toxicité chez le cobaye peut-elle nous renseigner sur la valeur physiologique d'un extrait ? Nous ne le pensons pas. Des extraits dépourvus d'alcaloïdes se sont montrés plus toxiques que des extraits qui en contenaient une proportion notable.

Signalons l'influence probable des sels tampons contenus dans les extraits du premier groupe, celle du tartrate de soude (nos extraits tartriques ayant été neutralisés à la soude avant injection) dans ceux du deuxième groupe et celle du vieillissement au cours duquel la toxicité paraît se développer.

3° Sur le chien chloralosé, nous avons observé que les extraits du premier groupe provoquent une hypertension fugace, de l'accélération respiratoire et une stimulation intestinale.

De même agissent ainsi les extraits du second groupe, et il n'y a guère que des différences quantitatives entre ces deux groupes.

Sur l'hypertension adrénalinique, les extraits du premier groupe paraissent peu agir. Ceux du deuxième, provoquent souvent l'inversion de la courbe d'adrénaline, les extraits riches en alcaloïdes étant plus actifs que les extraits riches en amines.

CONCLUSIONS GENERALES

Etant donnée la variété des principes actifs de l'ergot de seigle, nous avons appliqué, au cours de ce travail, une méthode de préparation d'extraits à divers pH nettement déterminés, afin d'essayer de sérier les constituants de cette drogue et d'obtenir de nouvelles formes galéniques à activité sélective.

Dans l'étude pharmacologique de ces préparations, nous avons étayé nos essais chimiques par le contrôle pharmaco-dynamique.

Nous avons été amené à modifier parfois des protocoles de recherches ou de dosages soit à la suite de constatations personnelles, soit en les adaptant aux nécessités actuelles.

De cette étude des extraits d'ergot tamponnés, il résulte qu'en raison de la complexité de cette drogue, de faibles variations du pH des solutions extractives ne modifient pas profondément l'activité de la préparation galénique.

Dans le complexe « extrait d'ergot », voisinent tant de principes à la fois opposés ou synergiques, qu'on s'explique qu'il y ait une différence d'activité assez faible entre les extraits à pH alcalin ou neutre, riches en amines, et ceux à pH acide plus riches en alcaloïdes.

Comme nous l'avons vu au cours de ce travail, c'est surtout, semble-t-il, aux variations du totum azoté qu'il faut attribuer les variations de l'activité physiologique (du moins sur la crête du coq).

Cependant, comme, d'une part, c'est aux alcaloïdes spécifiques qu'on rapporte l'action générale de la drogue, et que, d'autre part, un pH suffisamment bas favorise la conservation des extraits — les extraits basiques donnant lieu à une libération d'amines provenant de la décarboxylation des acides aminés — ce sont surtout ces extraits acides qui doivent retenir notre attention.

Nous avons, de plus, préparé un deuxième groupe d'extraits en faisant varier le mode opératoire classique indiqué par nos pharmacopées : des modifications portant principalement sur le volume et

l'acidité du véhicule extractif, les conditions de l'évaporation, etc., nous ont permis d'obtenir des extraits nettement plus riches en alcaloïdes.

Nous nous sommes également rendu compte, à la lumière de l'étude de ces deux groupes d'extraits, qu'il était possible de sérier les principes de l'ergot ; et nous avons pu obtenir, par épuisements successifs de la même drogue par des extraits d'abord à pH 7, puis à pH 2,8, deux extraits dont l'un ne contient que des amines, et l'autre surtout des alcaloïdes, ce qui permettrait d'éviter l'antagonisme physiologique signalé par divers auteurs entre bases aminées et alcaloïdes spécifiques.

Pour ces deux extraits en particulier, l'étude pharmaco-dynamique a confirmé les dosages chimiques. Entre l'extrait aminé et l'extrait alcaloïdique, les différences d'action sont assez nettes et sur certains appareils physiologiques du chien chloralosé, nous avons mis en évidence des propriétés prédominantes caractéristiques du groupe aminé dans un cas, et du groupe alcaloïdique dans l'autre.

Préparation d'extrait soit aminé, soit alcaloïdique, rendement meilleur en principes actifs, détermination des conditions de conservation, tels sont les objectifs principaux que nous nous étions fixés et que nous avons espéré atteindre.

LU ET APPROUVÉ :
Le Président de Thèse,
L. VIGNOLI

VU ET APPROUVÉ :
Le Doyen,
LUCIEN CORNIL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Aix, le 5 Juillet 1940
Le Recteur, GAU

Table des Matières

INTRODUCTION	7
PLAN	8

PREMIERE PARTIE

Etude générale de l'ergot de seigle et des préparations ergotées

CHAPITRE I. — <i>Historique</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Botanique</i>	15
CHAPITRE III. — <i>Chimie</i>	17
CHAPITRE IV. — <i>Etude pharmaco-dynamique</i>	27
CHAPITRE V. — <i>Les extraits d'ergot de seigle</i>	39

DEUXIEME PARTIE

Recherches personnelles

CHAPITRE I. — <i>Préparation d'extraits tamponnés</i>	45
CHAPITRE II. — <i>Etude chimique des extraits</i>	47
Détermination de l'humidité : extrait sec	47
Détermination des cendres sulfuriques	48
Détermination de l'azote total	49
a) Dans l'extrait	49
b) Dans le marc	50
Dosage des bases aminées	51
Modifications à la technique de Goris et Liot	52
Dosages chimiques des alcaloïdes totaux	54
a) Méthodes pondérales	55
b) Méthode colorimétrique	56
CHAPITRE III. — <i>Modifications apportées au mode opératoire</i>	63
CHAPITRE IV. — <i>Etude pharmaco-dynamique expérimentale</i>	71
Essais sur la crête du coq	73
Essais de toxicité sur le cobaye	78
Action sur certains appareils physiologiques du chien chloralosé	83
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	101
